

# Mikrointegrierte Nanostrukturen mit hohem Aspektverhältnis als neuronale Schnittstelle

**Micro Integrated High Aspect Ratio Nanostructures for Neural Interfaces**

Zur Erlangung des akademischen Grades Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

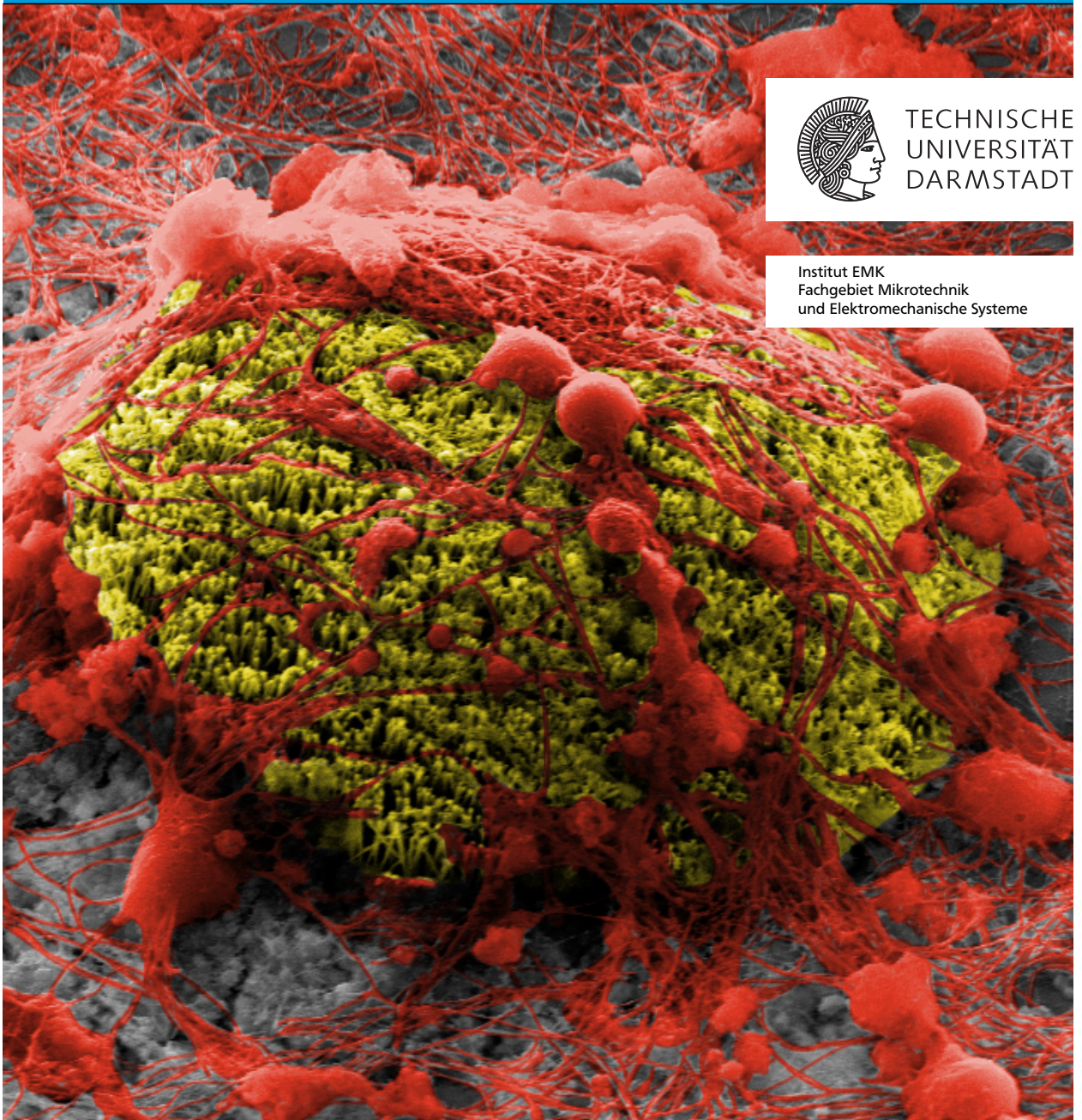
genehmigte Dissertation von Christoph Nick aus Gelnhausen

Juni 2015 — Darmstadt — D 17



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

Institut EMK  
Fachgebiet Mikrotechnik  
und Elektromechanische Systeme



Mikrointegrierte Nanostrukturen mit hohem Aspektverhältnis als neuronale Schnittstelle  
Micro Integrated High Aspect Ratio Nanostructures for Neural Interfaces

Genehmigte Dissertation von Christoph Nick aus Gelnhausen

1. Gutachten: Prof. Dr.-Ing. Helmut F. Schlaak
2. Gutachten: Prof. Dr. rer. nat. habil. Jörg J. Schneider
3. Gutachten: Prof. Dr.-Ing. Christiane Thielemann
4. Gutachten: Prof. Dr.-Ing. habil. Roland Werthschützky

Tag der Einreichung: 11. September 2014

Tag der Prüfung: 04. Februar 2015

Darmstadt — D 17



---

# **Mikrointegrierte Nanostrukturen mit hohem Aspektverhältnis als neuronale Schnittstelle**

Vom Fachbereich  
Elektrotechnik und Informationstechnik  
der Technischen Universität Darmstadt  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)  
genehmigte Dissertation

von

**Dipl.-Wirtschaftsing.(FH) Christoph Nick, M.Eng.**

geboren am 30. Januar 1984  
in Gelnhausen

Referent:	Prof. Dr.-Ing. Helmut F. Schlaak
1. Korreferent:	Prof. Dr. rer. nat. habil. Jörg J. Schneider
2. Korreferent:	Prof. Dr.-Ing. Christiane Thielemann
3. Korreferent:	Prof. Dr.-Ing. habil. Roland Werthschützky

Tag der Einreichung:	11. September 2014
Tag der mündlichen Prüfung:	04. Februar 2015

D 17  
Darmstadt 2015

---

---

Bitte zitieren Sie dieses Dokument als:

URL: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:tuda-tuprints-45955>

URN: urn:nbn:de:tuda-tuprints-45955

Dieses Dokument wird bereitgestellt von tuprints, E-Publishing-Service der TU-Darmstadt.

<http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de>

[tuprints@ulb.tu-darmstadt.de](mailto:tuprints@ulb.tu-darmstadt.de)

Die Veröffentlichung steht unter folgender Creative Commons Lizenz:

*Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland*



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/de/>

---

---

## **Erklärung zur Dissertation**

---

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation ohne Hilfe Dritter nur mit den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln angefertigt zu haben. Alle Stellen, die aus Quellen entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Darmstadt, den 11. September 2014

---

(Christoph Nick)





---

## Vorwort

---


Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter im BioMEMS-Labor der Hochschule Aschaffenburg sowie am Institut für Elektromechanische Konstruktionen (EMK) der Technischen Universität Darmstadt. Möglich wurde diese kooperative Arbeit durch ein Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes sowie durch Teilfinanzierungen aus dem Zentrum für Wissenschaftliche Services (ZeWiS) der Hochschule Aschaffenburg und des BMBF-Projektes NeuroInterface. Auszüge dieser Arbeit wurden bereits in mehreren Zeitschriften sowie auf nationalen und internationalen Konferenzen publiziert.

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Prof. Dr.-Ing. Christiane Thielemann vom BioMEMS-Labor der Hochschule Aschaffenburg, die mir Gelegenheit gab, auf diesem hochgradig interdisziplinären Gebiet zu arbeiten, mir sehr große Freiräume bei der Umsetzung gewährte und meine Arbeit durch ihre stetige Diskussionsbereitschaft unterstützte. Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr.-Ing. Helmut F. Schlaak vom Institut für Elektromechanische Konstruktionen der Technischen Universität Darmstadt, der mir für die Arbeitspakete zur Mikro-Nano-Integration seine Labore zur Verfügung stellte und mich während der Arbeit durch seine Expertise auf diesem Fachgebiet immer wieder unterstützte. Weiter gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. rer. nat. Jörg J. Schneider vom Eduard-Zintl-Institut für Anorganische und Physikalische Chemie der Technischen Universität Darmstadt, der meine Arbeit durch hilfreiche Diskussionen zum Thema Kohlenstoff-Nanoröhren sowie deren Integration in Mikrosysteme stetig unterstützte. Schließlich bedanke ich mich auch noch bei Herrn Prof. Dr.-Ing. Roland Werthschützky vom Institut für Elektromechanische Konstruktionen für die Übernahme eines weiteren Korreferats.

Ich danke allen Mitarbeitern des BioMEMS-Labors der Hochschule Aschaffenburg, die durch ihre fachliche Heterogenität ein vielseitiges und kreatives Arbeitsumfeld schufen. Besonderer Dank gilt Florian Emmerich für sein Interesse, Diskussionsbereitschaft und konstruktive Kritik und Stefan Belle für die Unterstützung bei der Laborinstandhaltung. Bei Robert Bestel bedanke ich mich für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Signalverarbeitung und bei den Biologen der BioMEMS-Arbeitsgruppe Andreas Daus, Johannes Frieß, Margot Mayer und Tim Köhler für viele neue Einblicke in ihr Fachgebiet, insbesondere in die neuronale Zellkultur. Den Professoren Dr. rer. nat. Ralf Hellmann und Dr. rer. nat. Michael Kaloudis von der Hochschule Aschaffenburg danke ich für den Zugang zu ihrer Laborausstattung. Weiterhin danke ich den Studenten Michael Balles, Paul Lippert, Chan Ngo, Christina Hock und Manuel Ciba mich durch ihre Arbeiten und Anregungen während meiner Forschungsarbeit unterstützt zu haben.

Auch allen Mitarbeitern des Instituts EMK danke ich, die durch ihre Freundlichkeit, Offenheit und auch Interesse an meiner Arbeit dafür sorgten, dass ich mich immer willkommen fühlte. Insbesondere danke ich Bernhard Jochem dafür, das Reinraumlabor in funktionstüchtigen Zustand gehalten, mir Zugang gewährt und mich in der Forschungsarbeit stets unterstützt zu haben. Besonderer Dank gilt Sebastian Quednau, Felix Greiner, Reza Sarwar und Florian Dassinger für viele technologische Diskussionen zur Integration der Gold-Nanodrähte. Frau Karin Boye vom Institut Mikrowellentechnik und Photonik der Technischen Universität Darmstadt danke ich für die Vereinzelung der Chips.

Weiter danke ich allen Mitarbeitern des Eduard-Zintl-Institut für Anorganische und Physikalische Chemie der Technischen Universität Darmstadt für viele neue Einblicke in das Themengebiet der Kohlenstoff-Nanoröhren und interessante Diskussionen. Besonderer Dank gilt hierbei Ravi Joshi, Sandeep Yadav und Thorsten Heinlein für die Synthese von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren.



---

Meinen Eltern Heidrun und Werner Nick danke ich für ihre immer vorhandene Unterstützung und Ermutigung. Schließlich danke ich ganz besonders auch meiner Frau Tabea Nick, die mich stets ermutigt und unterstützt hat, für ihre Geduld und vor allem ihre Zuversicht.

Darmstadt, im September 2014

Christoph Nick



---

## Zusammenfassung

---

Die Schnittstelle zwischen Mikroelektroden und neuronalen Zellen ist für viele biomedizinische Anwendungen wie beispielsweise Cochlea-Implantate, Retina-Implantate, Tiefenhirnstimulation, Elektrokortikographie oder Rückenmarksstimulation für die Unterdrückung von chronischen Schmerzen von großer Bedeutung. In all diesen Anwendungsbeispielen wird neuronale Aktivität gemessen, verarbeitet oder durch elektrische Stimulation hervorgerufen. Je größer eine solche Elektrode ist, desto mehr Zellen werden gleichzeitig stimuliert, bzw. deren Aktivität detektiert. Um eine möglichst hohe räumliche Auflösung zu gewährleisten und eine Interaktion mit einzelnen Zellen zu ermöglichen, sollten Neuroelektroden daher idealerweise einen Durchmesser von lediglich einigen 10  $\mu\text{m}$  aufweisen. Weiter sollten Mikroelektroden für Messanwendungen eine möglichst geringe Impedanz und für Stimulationsanwendungen eine möglichst hohe Ladungsinjektionskapazität aufweisen. Dabei führt eine geringe Elektrodenimpedanz zu einem niedrigen thermischen Rauschen und zu einem hohen Signal-Rausch-Verhältnis. Eine hohe Ladungsinjektionskapazität dagegen erlaubt eine energieeffiziente elektrische Stimulation unter für biologische Zellen unkritischen Bedingungen. Beide Anforderungen können erreicht werden, indem die Oberfläche von geometrisch kleinen Mikroelektroden eine hohe Rauheit und damit eine hohe elektrochemische aktive Oberfläche aufweist. Da Neuronen gut auf rauen Oberflächen adhären und dadurch die Dämpfung eines neuronalen Signals reduziert wird, resultiert der Einsatz solcher Elektroden weiterhin in höheren messbaren Signalamplituden und damit in einer weiteren Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses.

Im Rahmen dieser Arbeit werden technologische Fertigungskonzepte erarbeitet, um verschiedene Nanostrukturen mit hohem Aspektverhältnis ( $> 100$ ) auf planare Gold-Mikroelektroden zu integrieren. Hierzu werden vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren, ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren sowie vertikal ausgerichtete Gold-Nanodrähte bzw. Submikrodrähte eingesetzt. Da die Schnittstelle zwischen einem Metall und einem Elektrolyten korrosionsanfällig sein kann, werden Goldstrukturen optional noch mit einem leitfähigen, rauen Polymer beschichtet, das die Metallschicht schützt und zu einer weiteren Verbesserung der elektrochemischen Schnittstelle führt. Die Impedanzeigenschaften der verschiedenen Mikroelektroden werden in MATLAB<sup>™</sup> anhand eines elektrischen Ersatzschaltbildes von der Schnittstelle zwischen einer Elektrode und einem Elektrolyten simuliert und evaluiert. Die konzipierten Mikroelektroden werden anschließend als Mikroelektrodenarray realisiert, also als eine Matrix aus insgesamt 60 Mikroelektroden mit einem Durchmesser von 30  $\mu\text{m}$  und einem Abstand von 200  $\mu\text{m}$ . Eine weitere Verkapselung der hergestellten Mikroelektrodenarrays ermöglicht eine Anwendung in neuronalen Zellkulturen und eine Messung neuronaler Aktivität. Die elektrochemischen Eigenschaften der Elektroden werden mittels Zyklovoltammetrie und elektrochemischer Impedanzspektroskopie untersucht.

Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren werden direkt im Mikrosystem synthetisiert. Die hohen Prozesstemperaturen von etwa 800°C bedingen den Einsatz entsprechend hochtemperaturbeständiger Materialien. So werden die Mikroelektroden und Leiterbahnen aus dotiertem Polysilizium gefertigt und die elektrische Isolationsschicht der Leiterbahnen aus Siliziumdioxid. Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren mit einem Außendurchmesser von ca. 5 nm werden durch chemische Gasphasenabscheidung selektiv auf den Mikroelektroden mit einer Dichte von ca. 1600  $\mu\text{m}^{-2}$  hergestellt. Mikroelektroden mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren weisen eine deutlich reduzierte Impedanz über das gesamte untersuchte Frequenzspektrum von 1 Hz – 100 kHz auf. Der Betrag der Impedanz bei einer Frequenz von  $f = 1 \text{ kHz}$  wird um einen Faktor von 57 im Vergleich zu planaren Elektroden reduziert. Kommerziell erhältliche Kohlenstoff-Nanoröhren werden in eine homogene Dispersion überführt und in das Mikrosystem transferiert.

---

Nach Verdunsten des Lösungsmittels und Entfernen überschüssiger Nanoröhren verbleiben ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren selektiv auf den Mikroelektroden. Die Anforderungen an die eingesetzten Materialien sind aufgrund der geringen Prozesstemperaturen von maximal 100°C weniger kritisch, doch muss die eingesetzte Isolationsschicht der Leiterbahnen resistent gegen das für die Dispersion verwendete Lösungsmittel sein. Aus diesem Grund wird das biokompatible Polymer Polyimid eingesetzt. Mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren versehene Goldelektroden weisen eine deutlich reduzierte Impedanz über das gesamte untersuchte Frequenzspektrum auf. Der Betrag der Impedanz bei einer Frequenz von  $f = 1$  kHz wird im Vergleich zu einer planaren Goldelektrode um einen Faktor von 62 reduziert und das Signal-Rausch-Verhältnis, das durch neuronale Zellkulturen ermittelt wird, um 22,5 dB verbessert. Um Gold-Nanodrähte bzw. Submikrodrähte auf die Mikroelektroden des Elektrodenarrays zu integrieren werden diese in einem templatbasierten Fertigungsprozess direkt vor Ort hergestellt. Als Templat wird eine kommerziell erhältliche nanoporöse Polycarbonatfolie im Mikrosystem eingesetzt und die Poren anschließend durch Elektrodeposition mit Gold gefüllt. Die Poren der Membran weisen einen Durchmesser von 200 nm und eine Dichte von  $6 \mu\text{m}^{-2}$  auf. Nach Entfernen der Membran bleiben freistehende Gold-Submikrodrähte auf den Mikroelektroden zurück. Gold-Submikrodrahtelektroden weisen eine von der Höhe der Drähte abhängige, reduzierte Impedanz über das gesamte untersuchte Frequenzspektrum auf. Bei einer Höhe von  $20,4 \mu\text{m}$  wird der Betrag der Impedanz bei einer Frequenz von  $f = 1$  kHz im Vergleich zu einer planaren Goldelektrode um einen Faktor von 109 reduziert. Das Signal-Rausch-Verhältnis kann dabei um 42,5 dB verbessert werden. Das leitfähige und biokompatible Polymer Poly-3,4-ethylendioxythiophen (PEDOT) wird durch Elektropolymerisation selektiv auf den Goldstrukturen abgeschieden. Mit PEDOT beschichtete Gold-Submikrodrahtelektroden weisen ebenso eine deutlich reduzierte, von der Höhe der Drähte abhängige Impedanz über das gesamte untersuchte Frequenzspektrum auf. Bei einer Frequenz von  $f = 1$  kHz wird der Betrag der Impedanz im Vergleich zu einer planaren, nicht beschichteten Goldelektrode bei einer Höhe von  $20,4 \mu\text{m}$  um einen Faktor von 350 reduziert. Das Signal-Rausch-Verhältnis wird dabei um 43,2 dB verbessert.

Alle vier konzipierten und realisierten nano- bzw. submikrostrukturierten Mikroelektroden zeigen deutlich verbesserte elektrochemische Eigenschaften im Vergleich zu planaren Goldelektroden. Mikroelektroden mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren weisen aufgrund der hohen Anzahl von Nanoobjekten pro Elektrode eine sehr große Verbesserung auf. Der Herstellungsprozess ist jedoch äußerst sensibel und die Reproduzierbarkeit solcher Elektroden schwierig zu garantieren. Auch ist die mechanische Stabilität vergleichsweise schlecht. Bereits nach 2 min im Ultraschallbad (bei 40 kHz und Raumtemperatur) sind alle Kohlenstoff-Nanoröhren von den Mikroelektroden entfernt, was einen Einsatz in Zellversuchen verhindert. Dagegen sind Mikroelektroden mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren und mit Gold-Submikrodrähten mechanisch stabiler und weisen keine signifikanten Veränderungen in der Impedanz selbst nach 24 Stunden im Ultraschallbad auf. PEDOT jedoch löst sich partiell nach 24 Stunden unter Ultraschalleinwirkung, was zu einer Erhöhung der Impedanz führt. Die chemische Stabilität, welche durch Lagerung in physiologischer Umgebung getestet wird, von Elektroden mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren, mit Gold-Submikrodrähten und mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten ist gut und nur leichte Veränderungen in den elektrochemischen Eigenschaften können festgestellt werden. Aufgrund des simplen Herstellungsprozesses und der sehr guten Eigenschaften der Mikroelektroden ist eine Beschichtung von Gold-Submikrodrähten mit PEDOT die zu bevorzugende Methode, Mikroelektroden mit geringen Impedanzen zu fertigen. Selbst planare Goldelektroden, die mit PEDOT beschichtet werden, zeigen bereits deutlich verbesserte Eigenschaften im Vergleich zu unbeschichteten Elektroden. Werden aber Gold-Submikrodrahtelektroden zusätzlich mit PEDOT beschichtet, zeigen diese unter allen untersuchten Elektroden die besten Eigenschaften. Die erzielten Forschungsergebnisse können daher wegweisend für die Effizienz von Mikroelektroden in Neuroimplantaten sein.

---

## Abstract

---

The interface between microelectrodes and neural tissue is essential for many biomedical applications, such as cochlear implants, retinal implants, deep brain stimulation, electrocorticography or spinal cord stimulation which is applied for the suppression of chronic pain. In all these applications neuronal activity is measured, processed or evoked by electrical stimulation. The larger such an electrode, the more cells will be stimulated or activity of multiple cells detected simultaneously. Therefore neuroelectrodes should ideally have a diameter of only a few  $10\text{ }\mu\text{m}$  to ensure the highest possible spatial resolution and to allow for interaction with single cells. Further, microelectrodes for measurement applications should have a very low impedance and for stimulation applications a very high charge injection capability. A low electrode impedance results low thermal noise and thus a high signal-to-noise ratio. A high charge injection capacity permits an energy-efficient electrical stimulation with parameters not critical for biological tissue. Both requirements can be achieved by increasing the electrochemically active surface area of geometrically small microelectrodes by rough materials. Since neurons adhere well on rough surfaces, and thereby reduce the loss of a neural signal, the use of such electrodes results in higher measurable signal amplitudes, and thus in a further improvement of the signal-to-noise ratio.

In this work technological manufacturing concepts are developed to integrate different nano- and submicronstructures with high aspect ratio ( $> 100$ ) on planar gold microelectrodes. For this purpose, vertically aligned carbon nanotubes, unordered carbon nanotubes as well as vertically aligned gold nanowires or submicronwires are used as microelectrode material. Since the interface between a metal and an electrolyte may be susceptible to corrosion, gold structures can optionally be coated with a conductive rough polymer which protects the metal layer and leads to an even further improvement of the electrochemical interface. Impedance characteristics of the various microelectrodes are simulated and evaluated in MATLAB<sup>™</sup> applying an electrical equivalent circuit of the interface between an electrode and an electrolyte. Designed microelectrodes are then implemented as a microelectrode array, that is, as a matrix of 60 microelectrodes with a diameter of  $30\text{ }\mu\text{m}$  and a distance of  $200\text{ }\mu\text{m}$ . Further encapsulation of these manufactured microelectrode arrays enables the application in neural cell culture experiments including the measurement of neuronal activity. The application in such a biological environment requires the use of exclusively biocompatible materials. Electrochemical properties of the electrodes are examined by cyclic voltammetry and electrochemical impedance spectroscopy.

Vertically aligned carbon nanotubes are synthesized directly in the microsystem. The high process temperatures of about  $800^{\circ}\text{C}$  require the use of correspondingly high temperature resistant materials. Thus the microelectrodes and the conductive traces are made of doped poly-silicon and the electrical insulation layer of the conductor traces is made of silicon dioxide. Carbon nanotubes with a diameter of approximately  $5\text{ nm}$  are prepared by chemical vapor deposition on the microelectrodes exclusively with a density of  $1\,600\text{ }\mu\text{m}^{-2}$ . Microelectrodes with integrated vertically aligned carbon nanotubes show a significantly reduced impedance over the entire investigated frequency range of  $1\text{ Hz} - 100\text{ kHz}$ . The magnitude of the impedance at a frequency of  $f = 1\text{ kHz}$  is reduced by a factor of 57 in comparison to planar electrodes.

Commercially available carbon nanotubes are transferred to the microsystem in a homogenous dispersion. After evaporation of the solvent and removing excess nanotubes disordered carbon nanotubes remain on the microelectrodes exclusively. The requirements for the materials used are less critical due to the low processing temperatures of no more than  $100^{\circ}\text{C}$ . However the insulating layer being used has to be resistant against the solvent used for the dispersion. For this



---

reason the biocompatible polymer polyimide is used. Gold electrodes with integrated disordered carbon nanotubes show a significantly reduced impedance over the entire investigated frequency range. The magnitude of the impedance at a frequency of  $f = 1$  kHz is reduced by a factor of 62 in comparison to a planar gold electrode and the signal-to-noise ratio, determined in neuronal cell cultures, is improved by 22,5 dB.

Microelectrodes with integrated gold nanowires or submicronwires are manufactured in a template based manufacturing process on site using a commercially available nanoporous polycarbonate film as template. After integration of the film the pores are filled by electrodeposition of gold. Pores of the membrane being used have a diameter of 200 nm and a density of  $6 \mu\text{m}^{-2}$ . After removal of the membrane free standing gold nanowires remain on the microelectrodes. Gold submicronwire electrodes have a height-dependent, reduced impedance over the entire investigated frequency range. At a height of  $20,4 \mu\text{m}$  the magnitude of the impedance at a frequency of  $f = 1$  kHz is reduced by a factor of 109 compared to a planar gold electrode. The signal-to-noise ratio can be improved by 42,5 dB. The conductive and biocompatible polymer poly-3,4-ethylenedioxythiophene (PEDOT) is deposited by electropolymerization selectively on the gold structures. PEDOT coated gold submicronwire electrodes have also a significantly reduced, height-dependent impedance over the entire investigated frequency range. At a frequency of  $f = 1$  kHz the magnitude of the impedance of electrodes with gold submicronwires  $20,4 \mu\text{m}$  high is reduced by a factor of 350 in comparison to planar, non-coated gold electrodes. The signal-to-noise ratio is thereby improved by 43,2 dB.

All four designed and manufactured nanostructured microelectrode types clearly improve electrochemical properties in comparison to planar gold electrodes. Due to the high number of nano-objects per electrode, microelectrodes with integrated vertically aligned carbon nanotubes have a very large improvement. However the manufacturing process is extremely sensitive and the reproducibility of such electrodes is difficult to guarantee. The mechanical stability is comparatively poor, preventing use of such electrodes in cell experiments. Already after 2 min in an ultrasonic bath (at 40 kHz and room temperature) all carbon nanotubes are removed from the microelectrodes. In contrast, microelectrodes with unordered carbon nanotubes and gold submicronwires are mechanically more stable and no significant changes in the impedance can be observed even after 24 hours in an ultrasonic bath. However PEDOT dissolves partially after 24 hours under ultrasonic treatment and the impedance is increased. Chemical stability, which is determined by storing electrodes in a physiological environment, of electrodes with integrated unordered carbon nanotubes, gold submicronwires and PEDOT coated gold submicronwires is good and only slight changes in electrochemical characteristics can be observed.

Due to the simple manufacturing process and the very good microelectrode properties, the integration of PEDOT coated gold submicronwires is the preferred method to fabricate microelectrodes with low impedance. Even planar gold electrodes coated with PEDOT show markedly improved properties compared with uncoated electrodes, but gold submicronwires electrodes additionally coated with PEDOT show the best features under all examined electrodes. The research results can therefore be crucial to the efficiency of microelectrodes in neural implants.

---

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Nanomaterialien als Neurointerface . . . . .	4
1.2	Einführung in die Mikro-Nano-Integration . . . . .	5
1.3	Zielsetzung und Gliederung der Arbeit . . . . .	7
<b>2</b>	<b>Neuroimplantate</b>	<b>9</b>
2.1	Neuronale Zellen und Signale . . . . .	9
2.1.1	Ruhepotential . . . . .	9
2.1.2	Aktionspotential . . . . .	10
2.1.3	Modellierung nach Hodgkin-Huxley . . . . .	12
2.1.4	Aufbau der Nervenzelle . . . . .	13
2.1.5	Signalübertragung . . . . .	15
2.1.6	Zytoskelett und extrazelluläre Matrix . . . . .	15
2.1.7	Wachstum auf mikro- und nanostrukturierten Substraten . . . . .	17
2.2	Medizinische Anwendung von Neuroimplantaten . . . . .	18
2.2.1	Gehirn-Computer Schnittstelle . . . . .	19
2.2.2	Cochlea-Implantat . . . . .	21
2.2.3	Retina-Implantat . . . . .	23
2.3	Anforderungen an Elektroden . . . . .	25
2.3.1	Biokompatibilität . . . . .	26
2.3.2	Biostabilität . . . . .	27
2.3.3	Stimulations- und Messelektroden . . . . .	28
<b>3</b>	<b>Theorie von extrazellulären Mikroelektroden</b>	<b>29</b>
3.1	Schnittstelle zwischen Elektrode und Elektrolyt . . . . .	30
3.1.1	Kapazitive Doppelschicht . . . . .	31
3.1.2	Elektronentransferreaktionen . . . . .	32
3.1.3	Stofftransport . . . . .	34
3.2	Kopplung zwischen Zelle und Elektrode . . . . .	37
3.2.1	Modellierung der Zellmembran . . . . .	37
3.2.2	Kopplungswiderstand Zelle - Elektrode . . . . .	37
3.3	Modellierung der Leiterbahnen . . . . .	38
3.4	Vollständiges Ersatzschaltbild . . . . .	41
3.5	Rauschen . . . . .	41
3.5.1	Rauschquellen . . . . .	42
3.5.2	Definition des Signal-Rausch-Verhältnisses . . . . .	45
3.6	Elektrodenmaterialien . . . . .	46
3.6.1	Titan-Nitrid . . . . .	47
3.6.2	Metalle . . . . .	48
3.6.3	Polymere . . . . .	49
3.6.4	Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	50
<b>4</b>	<b>Nano- und Submikrostrukturen mit hohem Aspektverhältnis</b>	<b>51</b>
4.1	Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	51
4.1.1	Struktur . . . . .	51

4.1.2	Elektrische Eigenschaften . . . . .	55
4.1.3	Mechanische Eigenschaften . . . . .	59
4.1.4	Chemische Eigenschaften . . . . .	60
4.1.5	Synthese . . . . .	60
4.1.6	Biokompatibilität . . . . .	62
4.2	Gold-Mikro- und Nanosstrukturen mit hohem Aspektverhältnis . . . . .	64
4.2.1	Elektrische und nichtelektrische Eigenschaften . . . . .	64
4.2.2	Synthese . . . . .	65
4.2.3	Biokompatibilität und Biostabilität . . . . .	72
4.3	Schnittstelle zwischen 1D-Strukturen und Elektrolyt . . . . .	73
<b>5</b>	<b>Konzept für Mikroelektroden mit eindimensionalen Nano- und Submikrostrukturen</b>	<b>77</b>
5.1	Mikroelektrodenarrays als <i>in-vitro</i> -Modell . . . . .	77
5.2	Simulation der Kopplung Zelle - Elektrode . . . . .	79
5.3	Mikrointegration von Nano- und Submikrostrukturen auf Mikroelektrodenarrays . .	86
5.3.1	Mikrointegration von Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	86
5.3.2	Mikrointegration von Gold-Nano und Gold-Submikrodrähten . . . . .	89
5.4	Impedanzreduktion einer Mikroelektrode durch eindimensionale Nanostrukturen .	90
5.4.1	Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	94
5.4.2	Ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	95
5.4.3	Gold-Submikrodrähte . . . . .	97
<b>6</b>	<b>Fertigung von Mikroelektrodenarrays (MEAs)</b>	<b>101</b>
6.1	MEA - Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	101
6.1.1	Strukturierung der Poly-Silizium-Mikroelektrodenarrays . . . . .	102
6.1.2	Elektrische Isolation der Leiterbahnen . . . . .	104
6.1.3	Synthese vertikal angeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	105
6.2	MEA - Ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	106
6.2.1	Strukturierung der metallischen Mikroelektrodenarrays . . . . .	108
6.2.2	Elektrische Isolation der Leiterbahnen . . . . .	109
6.2.3	Chip-Vereinzelung . . . . .	110
6.2.4	Aufbringen ungeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	111
6.3	MEA - Gold-Submikrodrähte . . . . .	112
6.3.1	Strukturierung der metallischen Mikroelektroden . . . . .	113
6.3.2	Elektrische Isolation der Leiterbahnen . . . . .	113
6.3.3	Synthese der Gold-Submikrodrähte . . . . .	115
6.3.4	Chip-Vereinzelung . . . . .	117
6.3.5	Elektropolymerisation von PEDOT:PSS . . . . .	117
6.4	FlexMEA - Integration auf flexible Substrate . . . . .	119
6.5	Aufbau- und Verbindungstechnik . . . . .	121
<b>7</b>	<b>Charakterisierung der Mikroelektrodenarrays</b>	<b>123</b>
7.1	Qualität der Isolationsschicht . . . . .	123
7.1.1	Versuchsaufbau . . . . .	123
7.1.2	Ergebnisse . . . . .	124
7.2	Gleichstromeigenschaften . . . . .	124
7.2.1	Versuchsaufbau . . . . .	126
7.2.2	Ergebnisse . . . . .	127
7.3	Wechselstromeigenschaften . . . . .	129
7.3.1	Versuchsaufbau . . . . .	130



7.3.2	Ergebnisse . . . . .	130
7.4	Mechanische und chemische Stabilität . . . . .	137
7.4.1	Versuchsaufbau . . . . .	137
7.4.2	Ergebnisse . . . . .	137
<b>8</b>	<b>Anwendung der Mikroelektrodenarrays</b>	<b>141</b>
8.1	Neuronale Zellkulturen . . . . .	141
8.2	Elektrophysiologie . . . . .	145
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>149</b>
9.1	Zusammenfassung und Diskussion . . . . .	149
9.2	Ausblick . . . . .	151
9.2.1	Variation der Gold-Nanodrähte . . . . .	151
9.2.2	Stimulation von neuronalen Zellen . . . . .	152
9.2.3	Submikrostrukturierte Mikroelektroden als Molekülsensor . . . . .	153
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>155</b>
	<b>Anhang</b>	<b>205</b>
<b>A</b>	<b>Auszug aus dem Datenblatt MEA1060-Inv</b>	<b>205</b>
<b>B</b>	<b>Weitere Einflussfaktoren auf die Transferfunktion</b>	<b>207</b>
<b>C</b>	<b>Auszüge aus den Datenblättern der Isolationsmaterialien</b>	<b>209</b>
<b>D</b>	<b>Fertigungstechnologie</b>	<b>211</b>
D.1	UV-Lithographie . . . . .	211
D.2	Physikalische Gasphasenabscheidung . . . . .	211
D.3	Nasschemisches Ätzen und reaktives Ionenätzen . . . . .	212
D.4	Chemische Gasphasenabscheidung . . . . .	212
D.5	Transfer von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren . . . . .	212
D.6	Nanogalvanoformung . . . . .	214
	<b>Publikationsliste</b>	<b>217</b>
	<b>Wissenschaftlicher Werdegang</b>	<b>221</b>



---

## Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

---

Abkürzung	Bedeutung
AAO	Aluminum Anodic Oxide Anodisch oxidiertes Aluminium
ABI	Auditory Brainstem Implant Zentralauditorisches Implantat
AE	Arbeitselektrode
AFM	Atomic Force Microscope Raster-Kraft-Mikroskop
AH	Ausheizen
AR	Aspekt Ratio Aspektverhältnis
ASTM	American Society for Testing and Materials Amerikanische Gesellschaft für Tests und Material
AuNW	Goldnanowire or Goldsubmikronwire Gold-Nanodraht bzw. Gold-Submikrodraht
AVT	Aufbau- und Verbindungstechnik
BCI	Brain-Computer Interface Gehirn-Computer Schnittstelle
BHF	Buffered Hydrofluoric Acid Gepufferte Flusssäure
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CI	Cochlear Implantat
CNT	Carbon Nanotube Kohlenstoff-Nanoröhre
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
CVD	Chemical Vapor Deposition Chemische Gasphasenabscheidung
CPE	Constant Phase Element Konstant-Phasenelement
DBS	Deep Brain Stimulation Tiefenhirnstimulation
DCM	Dichlormethane Dichlormethan
Dev	Development Entwicklung
DH	Dehydrierung
DIN	Deutsches Institut für Normung
DIV	Days In Vitro Tage nach Aussaat
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOS	Density of States Zustandsdichte

Abkürzung	Bedeutung
ECM	Extracellular Matrix Extrazelluläre Matrix
ECoG	Electrocorticography Elektrokortikographie
EDL	Electric Double Layer Elektrolytische Doppelschicht
EDOT	3,4-Ethylenedioxythiophene
EEG	Electroencephalography Elektroenzephalographie
EN	Europäische Norm
EPDM	Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk
EXP	Exposure Belichtung
fCNT	Funktionalisierte Kohlenstoff-Nanoröhren
fcc	face centered cubic kubisch flächenzentriert (kfz)
GE	Gegenelektrode
HB	Hard Bake
HMDS	Hexamethyldisilazan
IHP	Inner Helmholtz Plane Innere Helmholtz-Fläche
IPA	Isopropylalkohol, Isopropanol
ISO	International Organization for Standardization Internationale Organisation für Normung
KO	Konvektionsofen
LFP	Lokales Feldpotential
MAD	Median Absolute Deviation Mittlere Absolute Abweichung
MEA	Mikroelektrodenarray / Multielektrodenarray
MEMS	Micro-Electro-Mechanical System Mikroelektromechanisches System
MNI	Micro Nano Integration Mikro-Nano-Integration
MNIS	Micro Nano Integration System Mikro-Nano-Integrationssystem
MR	Magnetrührer
MST	Microsystem Technology Mikrosystemtechnik
MUA	Multi Unit Activity Aktivität von mehreren Zellen
MWNT	Multi Walled Carbon Nanotube Mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhre
NASA	National Aeronautics and Space Administration Nationale (US-amerikanische) Luft- und Raumfahrtbehörde
nCNT	Nicht-funktionalisierte Kohlenstoff-Nanoröhren

Abkürzung	Bedeutung
NEMS	Nano-Electro-Mechanical System Nanoelektromechanisches System
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NP	Nanopartikel
OHP	Outer Helmholtz Plane Äußere Helmholtz-Fläche
OP	Operationsverstärker
PBS	Phosphate Buffered Saline Phosphatgepufferte Salzlösung
PC	Polycarbonat
PDL	Poly-D-Lysin
PDMS	Polydimethylsiloxan
PEB	Post Exposure Bake Tempern nach (Photo)Belichtung
PEDOT	poly(3,4-ethylenedioxythiophene)
PEG	Polyethylenglycol
PEG-PL	Polyethyleneglycol-Phospholipid
PGMEA	Propylene glycol monomethyl ether acetate
PI	Polyimid
ppm	Parts per Million Teile von einer Million
PPy	Polypyrrol
PSS	Poly(styrene sulfonic acid)
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVD	Physical Vapor Deposition Physikalische Gasphasenabscheidung
Rem	Removal Entfernen
REM	Scanning Electron Microscope (SEM) Raster-Elektronen-Mikroskop
rms	root mean square Quadratisches Mittel
RNS	Ribonukleinsäure
ROS	Reactive Oxygen Species reaktive Sauerstoffspezies
RP	Ruhepause
RT	Raumtemperatur
SB	Soft Bake
SC	Spin Coating
sccm	Standard Cubic Centimeters per Minute Standardkubikzentimeter pro Minute
SCS	Spinal Cord Stimulation Rückenmarksstimulation



Abkürzung	Bedeutung
SNR	Signal to Noise Ratio Signal-Rausch-Verhältnis
STM	Scanning Tunneling Microscope Raster-Tunnel-Mikroskop
SUA	Single Unit Activity Aktivität von einer einzigen Zelle
SWNT	Single Walled Carbon Nanotube Einwandige Kohlenstoff-Nanoröhre
TCAB	Tetradodecylammoniumbromid
TEM	Transmissions-Elektronen-Mikroskop
US	Ultraschall
UV	Ultraviolett
VACNT	Vertically Aligned Carbon Nanotubes Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

Symbol	Bedeutung	Einheit
$a, \vec{a}$	Ortsvektor eines Gitters	m
$a_{C-C}$	Abstand zwischen zwei Kohlenstoffatomen = 0,142 nm	m
$a_{el}$	Abstand zwischen zwei Leiterbahnen	m
$A$	Oberfläche, Querschnittsfläche	m <sup>2</sup>
$A_{CNT}$	Fläche einer Kohlenstoff-Nanoröhre	m <sup>2</sup>
$A_{win,AuNW}$	Oberflächenvergrößerung durch Gold-Nanodrähte bzw. Gold-Submikrodrähte	1
$A_{win,CNT}$	Oberflächenvergrößerung durch Kohlenstoff-Nanoröhren	1
$A_{win,VACNT}$	Oberflächenvergrößerung durch vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren	1
$AR$	Aspektratio, Aspektverhältnis	1
$A_W$	Warburgkoeffizient	$\Omega s^{-0,5}$
$b, \vec{b}$	Ortsvektor des Graphengitters	1/m
$b$	Geometrische Breite	m
$c$	Ionenkonzentration	mol/m <sup>3</sup>
$c_0$	Grundkonzentration im Elektrolyten	mol/m <sup>3</sup>
$C, \vec{C}$	Chiraler Vektor einer Kohlenstoff-Nanoröhre	m
$C_0$	Grundkapazität einer planaren Elektrode	F
$C_{0P}$	Grundkapazität einer planaren mit PEDOT beschichteten Elektrode	F
$C_{ad}$	Kapazität, die die Adsorption der Ionen an der Arbeitselektrode modelliert	F
$C_{coup}$	Kapazität zwischen zwei Leiterbahnen über die Passivierungsschicht	F
$C_{DC}^*$	Flächenbezogene Gleichstromkapazität einer Elektrode	F/m <sup>2</sup>
$C_{DC}$	Gleichstromkapazität einer Elektrode	F
$C_{el}$	Grenzschichtkapazität einer Elektrode	F

Symbol	Bedeutung	Einheit
$C_{el}^*$	Flächenbezogene Grenzschnittkapazität einer Elektrode	F/m <sup>2</sup>
$C_{elec}$	Kapazität zwischen Leiterbahn und Elektrolyt	F
$C_{Gouy}^*$	Diffuse Grenzschnittkapazität nach dem Gouy-Modell	F/m <sup>2</sup>
$C_{hd}$	Kapazität der elektrochemischen Doppelschicht	F
$C_{Helmholtz}^*$	Starre Grenzschnittkapazität nach dem Helmholtz-Modell	F/m <sup>2</sup>
$C_m$	Kapazität der Zellmembran	F
$C_{nm}$	Kapazität der ungekoppelten Zellmembran	F
$C_{ref}$	Grenzschnittkapazität der Referenzelektrode	F
$C_{shunt}$	Zusammenfassung der parasitären Kapazitäten	F
$C_{sub}$	Kapazität zwischen zwei Leiterbahnen über das Substrat	F
$C_W^*$	Flächenbezogene Kapazität eines Warburgelements	F/m <sup>2</sup>
$C^*$	Flächenbezogene Kapazität	F/m <sup>2</sup>
$d$	Geometrische Dicke	m
$d$	Durchmesser einer Kohlenstoff-Nanoröhre	m
$d_{Elektrolyt}$	Schichtdicke des Elektrolyten über einer Elektrode	m
$d_{NE}$	Durchschnittlicher Abstand zwischen Zelle und Elektrode	m
$d_{OHP}$	Schichtdicke der äußeren Helmholtz-Fläche	m
$D$	Diffusionskoeffizient	m <sup>2</sup> /s
$E$	Elastizitätsmodul	Pa = N/m <sup>2</sup>
$E_{Gap}$	Bandlücke	eV
$E_K$	Nernstpotential von Kalium	V
$E_l$	Nernstpotential übriger Ionen	V
$E_{Na}$	Nernstpotential von Natrium	V
$E_{th}$	Thermische Energie	J
$f$	Schwingfrequenz	Hz = 1/s
$F$	Faraday-Konstante= 96 485 C/mol	C/mol = As/mol
$g_K$	Membranleitwert für Kalium	V
$g_K$	Membranleitwert für übrige Ionen	V
$g_{Na}$	Membranleitwert für Natrium	V
$h$	Geometrische Höhe	m
$h_{AuNW}$	Höhe eines Gold-Nanodrahts bzw. Gold-Submikrodrahts	m
$h_{AuNW-PEDOT}$	Höhe eines mit PEDOT beschichteten Gold-Nanodrahts bzw. Gold-Submikrodrahts	m
$h_{HH}$	Gatingvariable Hodgkins Huxley	1
$h_{Iso}$	Dicke der Passivierungsschicht	m
$h_W$	Höhe eines Drahts	m
$h_{VACNT}$	Höhe der Kohlenstoff-Nanoröhren	m
$i, i(t)$	Strom, zeitveränderlicher Strom	A

Symbol	Bedeutung	Einheit
$\underline{I}$	Komplexer Strom	A
$i_0$	Austauschstrom	A
$i_{\text{an}}$	Anodischer Strom	A
$\underline{I}_{\text{ex}}$	Extrazellulärer Strom	A
$i_{\text{ion}}$	Ionenstrom	A
$i_K$	Kalium-Ionenstrom	A
$i_K$	Ionenstrom übriger Ionen	A
$i_{\text{kath}}$	Kathodischer Strom	A
$i_{\text{lim}}$	Grenzstrom	A
$i_{\text{Na}}$	Natrium-Ionenstrom	A
$i_m$	Membranstrom	A
$i_{\text{ox}}$	Oxidationsstrom	A
$i_{\text{red}}$	Reduktionsstrom	A
$I_{\text{SE}}$	Ionenstärke eines Elektrolyten	mol/m <sup>2</sup>
$j$	Imaginäre Einheit	
$j$	Ganze Zahl	1
$j_0$	Austauschstromdichte	A/m <sup>2</sup>
$j_{\text{lim}}$	Grenzstromdichte	A/m <sup>2</sup>
$j_{\text{p}}^{\text{hin}}$	Stromdichtepeak des Hinlaufs der Zyklovoltammetrie	A/m <sup>2</sup>
$j_{\text{p}}^{\text{rück}}$	Stromdichtepeak des Rücklaufs der Zyklovoltammetrie	A/m <sup>2</sup>
$k$	Boltzmannkonstante = $1,3806503 \cdot 10^{-23}$	J/K
$k_{\parallel}$	Quantisierung der Wellenvektoren entlang einer CNT-Achse	1/m
$k_{\perp,j}$	Quantisierung der Wellenvektoren orthogonal zu einer CNT-Achse	1/m
$L_{\text{CNT}}$	Länge einer Kohlenstoff-Nanoröhre	m
$L$	Geometrische Länge	m
$L_D$	Debye-Länge	m
$m$	Ganze Zahl	1
$m$	Masse	kg
$m_{\text{HH}}$	Gatingvariable Hodgkins Huxley	1
$M$	Molare Masse	kg/mol
$n$	Ganze Zahl	1
$n(\text{CPE})$	Exponent eines Konstant-Phasenelements	1
$n_{\text{CNT}}$	Anzahl der CNTs	1
$n_{\text{HH}}$	Gatingvariable Hodgkins Huxley	1
$n_{\text{ion}}$	Ladung der beteiligten Ionen	C
$n_W$	Drahtanzahl	1
$\vec{N}$	Teilchenstromdichte	mol/s m <sup>3</sup>

Symbol	Bedeutung	Einheit
$N_A$	Avogadro-Konstante = $6,0221412927 \cdot 10^{23}$	$\text{mol}^{-1}$
$N_H$	Anzahl der Hexagone pro CNT-Einheitszelle	1
$p$	Ganze Zahl	1
$p_{\text{fill}}$	Volumenanteil, der mit CNTs gefüllt ist	1
$P_{\text{Cl}}$	Permeabilität der Zellmembran für Chlor-Ionen	1
$P_K$	Permeabilität der Zellmembran für Kalium-Ionen	1
$P_{\text{Na}}$	Permeabilität der Zellmembran für Natrium-Ionen	1
$P_{\text{Rauschen}}$	Rauschleistung	$W = VA$
$P_{\text{Signal}}$	Signalleistung	$W = VA$
$P_{\text{Cl}}$	Rauschleistung	$W = VA$
$q$	Ganze Zahl	1
$q_e$	Elementarladung eines Elektrons = $1,60219 \cdot 10^{-19} \text{ C}$	$C = As$
$Q$	Ladung	$C = As$
$Q(CPE)$	Kapazität eines Konstant-Phasenelements	F
$r$	Radius	m
$r_{\text{AuNW}}$	Radius eines Gold-Nanodrahts bzw. Gold-Submikrodrahts	m
$r_{\text{hyd}}$	Hydrodynamischer Radius	m
$r_{\text{in}}$	Innenradius einer mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhre	m
$r_{\text{out}}$	Außenradius einer mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhre	m
$R$	Universelle Gaskonstante = $8,3145 \text{ J/mol K}$	$\text{J/mol K}$
$R_{\text{ad}}$	Widerstand, der die Adsorption der Ionen an der Arbeitselektrode modelliert	$\Omega = V/A$
$R_{\text{el}}$	Widerstand, der den Durchtritt der Ionen durch die Helmholtz-Schicht modelliert	$\Omega = V/A$
$R_d$	Widerstand, der die Diffusion der Ionen zur Arbeitselektrode modelliert	$\Omega = V/A$
$R_D$	Widerstand, der die Diffusion der Ionen zur Arbeitselektrode modelliert	$\Omega = V/A$
$R_l$	Längswiderstand des Zytoplasmas einer Zelle	$\Omega = V/A$
$R_m$	Widerstand der Zellmembran	$\Omega = V/A$
$R_{\text{met}}$	Widerstand von metallischen Leiterbahnen	$\Omega = VV/A$
$R_{\text{ms}}$	Kombinierter Widerstand aus $R_{\text{met}}$ und $R_{\text{spread}}$	$\Omega = V/A$
$R_{\text{nm}}$	Widerstand der ungekoppelten Zellmembran	F
$R_{\text{ref}}$	Ladungstransferwiderstand der Referenzelektrode	$\Omega = V/A$
$R_{\text{seal}}$	Kopplungswiderstand Zelle - Elektrode	$\Omega = V/A$
$R_{\text{spread}}$	Widerstand des Elektrolyten	$\Omega = V/A$
$R_{\text{sub}}$	Widerstand des Substrats	$\Omega = V/A$
$R_{\text{op}}$	Eingangswiderstand des Verstärkers	$\Omega = V/A$
$R_W^*$	Flächenbezogener Widerstand eines Warburelements	$\Omega \text{ m}^2$
$R^*$	Flächenbezogener Widerstand	$\Omega \text{ m}^2$
$SNR$	Signal-Rausch-Verhältnis	

Symbol	Bedeutung	Einheit
$SNR_{dB}$	Signal-Rausch-Verhältnis	dB
$t$	Zeit	s
$T$	Temperatur	°C, K
$T, \vec{T}$	Translationsvektor einer Kohlenstoff-Nanoröhre	m
$U$	Spannung Effektivwert	V
$u, u(t)$	Spannung, zeitveränderliche Spannung	V
$\underline{U}$	Komplexe Spannung	V
$u_1$	Ganze Zahl	1
$u_2$	Ganze Zahl	1
$\underline{U}_{ex}$	Extrazelluläre Spannung	V
$u_{ion}$	Mobilität von Ionen	mol s
$u_{ref}$	Referenzspannung	V
$U_{bio,rms}$	Biologisches Hintergrundrauschen	V
$\underline{U}_{ex}$	Extrazelluläre Spannung	V
$u_m$	Membranspannung	V
$\underline{U}_m$	Komplexe Membranspannung	V
$\underline{U}_{Mess}$	Messbare Spannung	V
$u_{pc}$	Patch-Clamp-Spannung	V
$U_{peak,Signal}$	Spitzenspannung des Signals	V
$U_{pp}$	Rauschen Spitze-Spitze	V
$U_{therm,rms}$	Thermisches Rauschen	V
$U_{therm,pp}$	Thermisches Rauschen Spitze-Spitze	V
$v$	Geschwindigkeit	m/s
$v$	Vorschubgeschwindigkeit	V/s
$v_1$	Ganze Zahl	1
$v_2$	Ganze Zahl	1
$V$	Volumen	m <sup>3</sup>
$V_{CNT}$	Volumen einer Kohlenstoff-Nanoröhre	m <sup>3</sup>
$V_{Kavität}$	Volumen der Elektrodenkavität	m <sup>3</sup>
$var_{Rauschen}$	Varianz des Rauschens	V <sup>2</sup>
$z$	Wertigkeit der beteiligten Ionen	1
$\underline{Z}$	Impedanz	$\Omega = V/A$
$ \underline{Z}  = Z$	Betrag einer Impedanz	$\Omega = V/A$
$\underline{Z}_{amp}$	Eingangsimpedanz eines Verstärkers	$\Omega = V/A$
$\underline{Z}_{CPE}$	Impedanz eines Konstant-Phasenelements	$\Omega = V/A$
$\underline{Z}_{Elektrode}, \underline{Z}_{el}$	Elektrodenimpedanz	$\Omega = V/A$

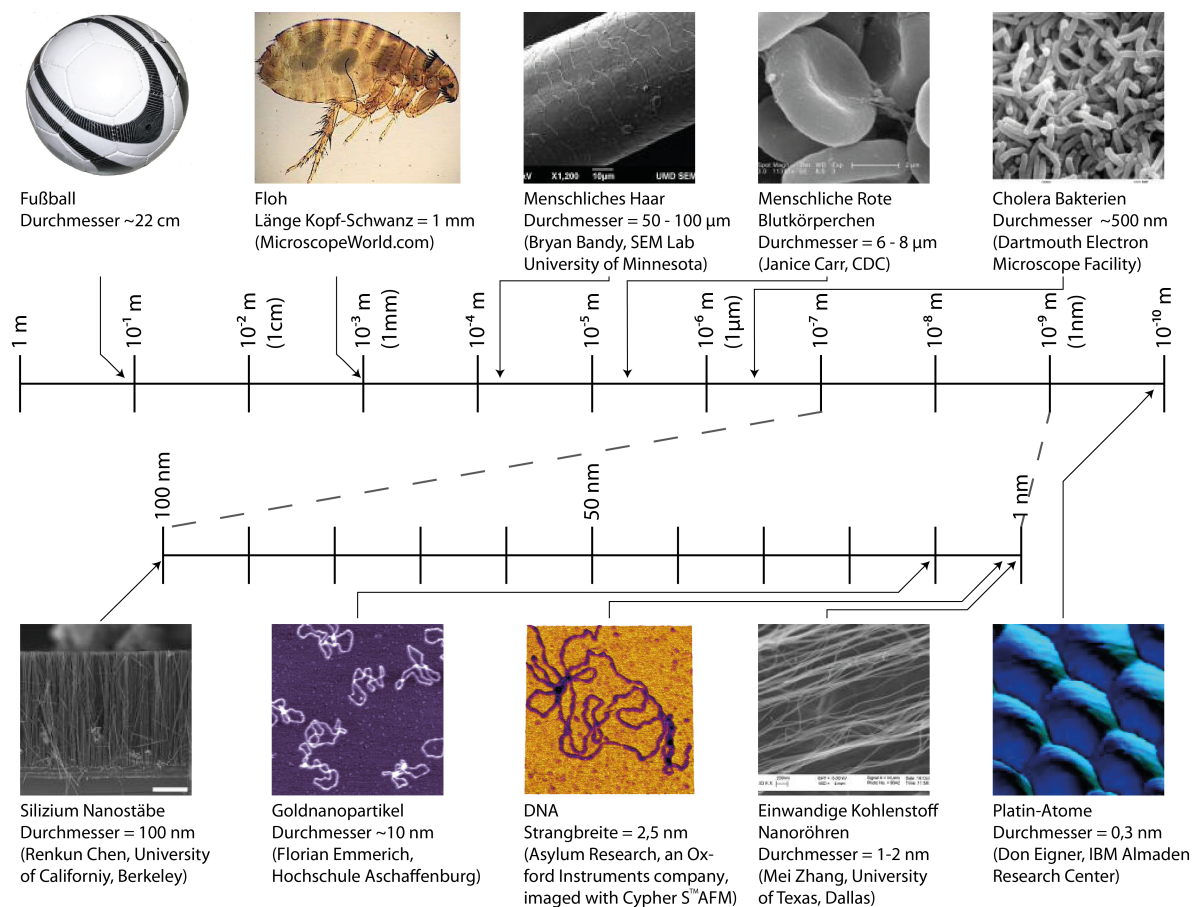
Symbol	Bedeutung	Einheit
$\underline{Z}_W$	Warburgimpedanz	$\Omega = V/A$
$\underline{Z}_W^*$	Flächenbezogene Warburgimpedanz	$\Omega/m^2 = V/A\ m^2$
$\underline{Z}_{ref}$	Impedanz der Referenzelektrode	$\Omega = V/A$
$\alpha$	Durchtritts- oder Symmetriefaktor	1
$\gamma$	Überlappenergie der nächsten Nachbarn im zweidimensionalen <i>tight binding</i> -Modell = 2,5 eV	eV
$\delta_N$	Nernstsche Diffusionsschicht	m
$\epsilon$	Dehnung	1
$\epsilon_0$	Elektrische Feldkonstante = $8,854187817 \cdot 10^{-12}$ As/Vm	As/Vm
$\epsilon_r$	Permittivitätszahl	1
$\eta$	Überpotential	V
$\eta_{dyn}$	Dynamische Viskosität	N s/m <sup>2</sup>
$\eta_{el}$	Abdeckungsfaktor zwischen Zelle und Elektrode	1
$\theta$	Chiraler Winkel einer Kohlenstoff-Nanoröhre	°
$\lambda$	Wellenlänge	m
$\lambda_m$	Längskonstante einer Zellmembran	1
$\rho$	Spezifischer Widerstand	$\Omega\ m$
$\rho$	Dichte des abgeschiedenen Materials	kg/m <sup>3</sup>
$\rho_{AuNW}$	Anzahl der Gold-Nanodrähte bzw. Gold-Submikrodrähte pro Fläche	1/m <sup>2</sup>
$\rho_{CNT}$	Anzahl der CNTs pro Fläche	1/m <sup>2</sup>
$\sigma$	Spannung	Pa = N/m <sup>2</sup>
$\sigma_{Rauschen}$	Standardabweichung des Rauschens	V
$\tau_m$	Zeitkonstante einer Zellmembran	s
$\varphi$	Elektrisches Potential	V
$\varphi_0$	Gleichgewichtspotential, Startpotential	V
$\varphi_u$	Umkehrpotential der zyklischen Voltammetrie	V
$\varphi_{AE}$	Potential der Arbeitselektrode	V
$\varphi_{GE}$	Potential der Gegenelektrode	V
$\varphi_p^{hin}$	Zum Stromdichtepeak des Hinlaufs gehörendes Potential der Zyklovoltammetrie	V
$\varphi_p^{rück}$	Zum Stromdichtepeak des Rücklaufs gehörendes Potential der Zyklovoltammetrie	V
$\varphi_{ref}$	Potential der Referenzelektrode	V
$\omega$	Kreisfrequenz	rad/s = 1/s





## 1 Einleitung

Nanotechnologie, die auch kurz Nanotechnik genannt wird, befasst sich mit Strukturen in der Größenordnung von einzelnen Atomen bis hin zu 100 nm. Ein Nanometer entspricht  $10^{-9}$  m, wobei „nano“ vom griechischen „nannos“ bzw. dem lateinischen „nanus“ abgeleitet wird und „Zwerg“ bedeutet. Aufgrund dieser geringen Strukturgrößen können quantenmechanische Effekte die Funktionalität der Strukturen bestimmen und Oberflächeneigenschaften über die Volumeneigenschaften der Materialien dominieren [1]. Abbildung 1.1 verdeutlicht die Größenordnung der „Nanowelt“ im Vergleich zu bekannten Referenzen.



**Abbildung 1.1:** Die „Nanowelt“ im Maßstab. Der obere Maßstab reicht von 1 m bis  $10^{-10}$  m. Der oben links dargestellte Fußball ist somit über 700-millionenfach größer als ein einzelnes Platin-Atom unten rechts. Im unteren Maßstab ist der klassische Bereich der Nanotechnologie von 100 nm bis zu 1 nm dargestellt, wobei auch der atomare Bereich bis hin zu 0,1 nm zur Nanotechnologie gezählt werden kann.

Als Begründer der Nanotechnologie gilt Richard Feynman, der in seinem Vortrag „*There’s Plenty of Room at the Bottom - an Invitation to Enter a New Field of Physics*“ (dt. „Ganz unten ist eine Menge Platz - eine Einladung, ein neues Gebiet der Physik zu betreten“) am 29. Dezember 1959 zum ersten Mal mögliche Konzepte zur Manipulation einzelner Atome beschrieb [2]. Der Begriff „Nanotechnologie“ wurde dann aber erst 1974 von Norio Taniguchi verwendet und erstmals definiert [3]:

---

*Nanotechnologie besteht im Wesentlichen aus der Durchführung von Trennung, Konsolidierung und Verformung von Materialien von einem Atom oder einem Molekül.*

Die Erfindung neuer Mikroskope wie die des Raster-Tunnel-Mikroskops (engl. *scanning tunneling microscope*, STM) 1982 und des Raster-Kraft-Mikroskops (engl. *atomic force microscope*, AFM) 1986 sowie die Verbesserung der Raster-Elektronen-Mikroskopie (REM) und der Transmissions-Elektronen-Mikroskopie (TEM) in den darauf folgenden Jahren ermöglichten es in der Tat Materialien auf Atomebene zu manipulieren bzw. zu untersuchen und sichtbar zu machen. Obwohl Fullerene C<sub>60</sub> beispielsweise bereits 1970 von Eiji Osawa theoretisch postuliert, jedoch nur in japanischer Sprache publiziert wurden [4], konnten sie 1985 schließlich auch von Kroto, Smalley und Curl nachgewiesen und veröffentlicht werden [5].

Weitläufig bekannt wurde die Nanotechnologie und deren Vision durch die 1986 bzw. 1992 von Kim E. Drexler, einem ehemaligen Studenten von Feynman, veröffentlichten Bücher „*Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*“ (dt. Motoren der Schöpfung: Die bevorstehende Ära der Nanotechnologie) [6] und „*Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation*“ (dt. Nanosysteme: Molekulare Maschinerie, Herstellung und Berechnung) [7]. Im Gegensatz zu Taniguchi definierte dieser Nanotechnologie strenger und beschränkte sie auf die Konstruktion von komplexen Maschinen und Materialien aus einzelnen Atomen. Die Britische Königliche Akademie der Ingenieurwissenschaften (engl. *The Royal Academy of Engineering*) definierte 2004 Nanowissenschaft und Nanotechnologien folgendermaßen [8]:

*Nanowissenschaft ist die Studie von Phänomenen und die Manipulation von Materialien auf atomarer, molekularer oder makromolekularer Ebene, bei der die Eigenschaften signifikant von denen bei größeren Maßstäben abweichen. Nanotechnologien sind der Entwurf, Charakterisierung, Herstellung und Anwendung von Strukturen, Geräten und Systemen indem Form und Größe im Nanometerbereich kontrolliert werden.*

Wenige Jahre später folgte die *International Organization for Standardization* (ISO) mit offiziellen Definitionen, Fachbegriffen und Standards der Nanotechnologie [9], die auch vom Deutschen Institut für Normung (DIN) umgesetzt wurden [10] und damit Grundlage der Definition des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) ist [11]. Eine ausführliche Übersicht über die Normung in der Nanotechnologie ist in [12] (Anhang A) gegeben.

*Das Verständnis und die Kontrolle von Substanzen und Prozessen auf der Nanoebene, mit typischerweise, aber nicht ausschließlich, Größen von unter 100 Nanometern in einer oder mehreren Dimensionen, in denen normalerweise das Auftreten von größenabhängigen Phänomenen neuartige Anwendungen ermöglicht. Die Verwendung der Eigenschaften von Nanomaterialien, die sich von den Eigenschaften einzelner Atome, Moleküle und makroskopischer Verbünde unterscheiden, um verbesserte Materialien, Geräte und Systeme herzustellen, die diese neuen Eigenschaften ausnutzen.*

Aufgrund des wachsenden Stellenwertes der Nanotechnologie wurden 2007 vom *Foresight Nanotech Institute* [13] und 2010 von der amerikanischen *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) [14] erste Roadmaps zur Nanotechnologie veröffentlicht. In Deutschland und Europa spiegelt sich die Bedeutung der Mikro- und Nanotechnologie in ihrer Definition als eine wichtige Schlüsselkompetenz sowohl der Europäischen Kommission [15] als auch des BMBF wieder, bei dem beide zu den Schlüsseltechnologien der Hightech-Strategie 2020 zählen [16]. Im Aktionsplan Nanotechnologie 2015 des BMBF heißt es weiter, dass sich die Bundesregierung zum Ziel gesetzt hat, mit Nanotechnologie zu Wachstum und Innovation in Deutschland beizutragen, Nanotechnologie sicher und nachhaltig zu gestalten, die Potentiale der Nanotechnologie in Bildung und Forschung zu nutzen sowie die Potentiale der Nanotechnologie bei der Lösung globaler Herausforderungen auszuschöpfen [17].

Nanostrukturen können allgemein unter anderem nach ihrer Dimensionalität untergliedert werden, wie es in Tabelle 1.1 anhand von einigen Struktur- und Anwendungsbeispielen geschehen ist. Weitere mögliche Klassifizierungen der Strukturen sind das Material, die Herstellungstechnologie oder die Anwendung. Besonders in der Medizintechnik haben Nanomaterialien der verschiedenen Dimensionen ein großes Potential, Behandlungsmethoden zu revolutionieren, wodurch auch der Begriff der Nanomedizin entstanden ist [18].

**Tabelle 1.1:** Dimensionen, Struktur- und Anwendungsbeispiele von Nanostrukturen (vgl. Abb. 1.1).

Dimension	Strukturbeispiele	Anwendungsbeispiele
<b>0-D:</b> drei Außenmaße im Nanomaßstab <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nanopartikel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amorphe Nanopartikel</li> <li>• Kristalline Nanopartikel</li> <li>• Fullerene</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirkstofftransport in der Nanomedizin</li> <li>• Thermotherapie in der Medizintechnik</li> <li>• Kontrastmittel für bildgebende Verfahren</li> <li>• Manipulation von Materialeigenschaften</li> </ul>
<b>1-D:</b> zwei Außenmaße im Nanomaßstab <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nano-Linienelement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nanostäbe</li> <li>• Nanodrähte</li> <li>• Nanoröhren (Hohlstäbe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensoren</li> <li>• Feldemission</li> <li>• Thermotherapie in der Medizintechnik</li> </ul>
<b>2-D:</b> ein Außenmaß im Nanomaßstab <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nanoschicht</li> <li>• Nanoplättchen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfachschichten (organisch, anorganisch)</li> <li>• Mehrfachschichten (organisch, anorganisch)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensoren</li> <li>• Funktionelle Schichten</li> </ul>
<b>3-D:</b> nur Innenmaße im Nanomaßstab <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nanoporen</li> <li>• Nanokanäle</li> <li>• Nanofasergewebe</li> <li>• Komplexe Nanostrukturen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nanoporöse Membranen</li> <li>• Nanosiebe</li> <li>• Nanostrukturierte Kapseln</li> <li>• Fester Nanoschaum</li> <li>• Nanodrahtarray</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Filtration</li> <li>• Photonische Kristalle</li> <li>• Nanorauhe Oberflächen in der Biomedizin</li> <li>• Stützstrukturen für Zellregeneration</li> </ul>

Gezielt Wirkstoffe zum kranken Gewebe zu transportieren ist ein wichtiges Anwendungsbeispiel in der Medizintechnik. Nanopartikel oder Nanoröhren, die eine höhere Verweildauer im Blut aufweisen als herkömmliche Materialien, können mit dem Wirkstoff funktionalisiert und damit besser zum Wirkort transportiert werden [19, 20]. Weiterhin ermöglicht der Einsatz von Nano-Transportsystemen, Wirkstoffe über die Blut-Hirn Schranke ins Gehirn zu transportieren [21, 22] bzw. bestimmte Wirkstoffe oder Gene in betroffene Zellen hinein zu schleusen [23, 24]. Durch spezielle Funktionalisierung lassen sich die Wirkstoffe modifizieren, sodass ausschließlich beschädigte Zellen angegriffen werden und somit Nebenwirkungen deutlich reduziert werden können. Neben dem Einsatz als Transportpartikel lassen sich Nanopartikel bzw. Nano-Wirkstoffe auch direkt zur Therapie einsetzen sofern diese technisch realisierbar sind [25].

Bei der Thermotherapie werden spezielle Nanopartikel bzw. Nanostäbe im Tumorgewebe angereichert. Anschließend kann durch ein externes Magnetfeld oder Laserstrahlung Energie zugeführt werden, wodurch sich nur geschädigte, mit Nanopartikeln angereicherte, Zellen erwärmen und abgetötet werden [26, 27]. Der Vorteil dieser Behandlungsmethode ist die hohe Selektivität bei der Bestrahlung. Auch in bildgebenden Diagnoseverfahren kann Nanomedizin eingesetzt werden. Besonders in der molekularen Bildgebung müssen Kontrastmittel verwendet werden, deren Größe eine Aufnahme durch die zu untersuchenden Strukturen überhaupt ermöglicht. Dabei können, vergleichbar dem Wirkstofftransport, Marker mittels Nanopartikel gezielt in Zellen transportiert und selektiv sichtbar gemacht werden [28–30]. Darüber hinaus können nanostrukturierte Materialien durch erhöhte mechanische Stabilität und eine höhere Biokompatibilität die Langzeitstabilität und Funktion von Implantaten und Knochenersatzmaterialien verbessern und somit die Notwendigkeit von erneuten operativen Eingriffen reduzieren [31, 32].

---

## 1.1 Nanomaterialien als Neurointerface

---

Da nanostrukturierte Oberflächen gegenüber herkömmlichen Materialien Vorteile wie beispielsweise eine erhöhte Biokompatibilität und -stabilität besitzen können [33, 34], kann auch die Schnittstelle zwischen Neuronen und Elektroden durch den Einsatz von Nanostrukturen verbessert werden. Diese Schnittstelle zwischen Neuronen und Nanomaterialien ist aus folgenden Gründen sehr interessant:

- Nervenzellen sind elektrisch aktiv. Die elektrischen Eigenschaften von Nanostrukturen können so eingestellt werden, dass sie den Anforderungen an den Ladungstransport der elektrischen Schnittstelle exakt entsprechen.
- Die einzigartigen mechanischen und chemischen Eigenschaften von Nanostrukturen sind entscheidend für die Integration von Neuroimplantaten für Langzeitanwendungen.
- Neurostimulation wird bei vielen Krankheiten eingesetzt, wobei Nanomaterialien die Langzeitstabilität der Elektroden verbessern könnten.

Obwohl die meisten implantierten Neuroelektroden kurzfristig biokompatibel erscheinen, bleibt die Langzeitstabilität und -funktionalität eine Herausforderung. Probleme werden hierbei unter anderem durch eine Degeneration des Elektrodenmaterials, aber primär durch Reaktionen des Gewebes um die Elektrode verursacht. Dabei zeigt sich, dass die inflammatorische Wirkung der Elektrode mit sinkender geometrischer Größe abnimmt [35, 36]. Allerdings reduziert sich bei kleinen Elektroden die Ladungsinjektion und die Impedanz der Schnittstelle wird erhöht [37], was für eine funktionelle Stimulation bzw. Messung neuronaler Aktivität überaus kritisch ist (vgl. Abschnitt 2.3.3). Diesem Effekt kann durch eine Erhöhung der elektrochemisch aktiven Oberfläche, die für die Ionen im umgebenden Elektrolyten auch zugänglich ist und eine damit einhergehende hohe Kapazität der Elektrode entgegengewirkt werden. Beides wird durch eine Mikro- und Nanotopographie der Elektrodenoberfläche erreicht.

Ein weiterer Vorteil von möglichst kleinen Elektroden ist die erhöhte Selektivität. Um bereits etablierte Neuroprothesen weiter zu verbessern und ganz neue Anwendungen zu ermöglichen, ist es erstrebenswert, dass Neuroelektroden lediglich die Aktivität einer einzigen Nervenzelle messen oder stimulieren und dadurch die räumliche Auflösung des Implantats erhöhen. Derzeit verwendete Elektroden sind weitaus größer als einzelne Zellen und können einen Mess- bzw. Stimulationsbereich von 70–150 µm in alle Raumrichtungen um die Elektrode besitzen [37]. In einem solch großen Volumen werden bis zu mehrere hundert Zellen gleichzeitig gemessen oder angeregt. Das verwendete Material und dessen Oberflächenbeschaffenheit ist daher ein kritischer Parameter für die Funktionalität einer Neuroelektrode. Verschiedene Materialien haben sich hierbei bereits als biokompatibel und beständig gegen Korrosion erwiesen, darunter edle Metalle wie Gold (Au), Titan (Ti), Titan-Nitrid (TiN), Platin (Pt), Rhodium (Rh), Iridiumoxid (IrO<sub>x</sub>), rostfreier Stahl sowie Legierungen dieser Materialien. Weiter eignen sich hochdotierte Halbleitermaterialien wie Silizium (Si) und leitfähige Polymere. Von all diesen Materialien werden Platin und Iridiumoxid aufgrund ihrer hohen Korrosionsbeständigkeit am häufigsten in der Medizintechnik eingesetzt [37].

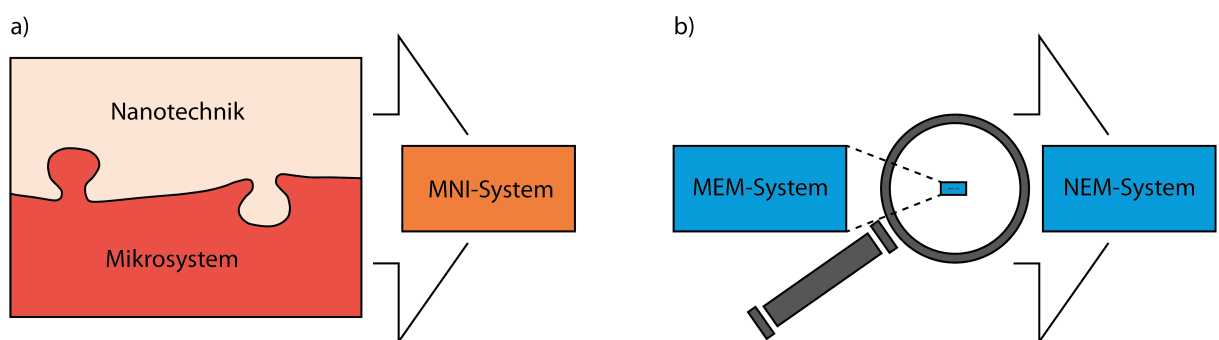
Um die geometrische Größe der Neuroelektroden zu reduzieren, die elektrochemisch aktive Oberfläche aber gleichzeitig zu erhöhen und die Kopplung zwischen Neuronen und Elektroden für Mess- und Stimulationsanwendungen zu verbessern, können demnach Nanostrukturen aus biokompatiblen und biostabilen Materialien auf Mikroelektroden integriert werden. Allerdings gestaltet sich die Integration dieser Nanostrukturen in die Mikrostrukturen und die damit erzielbare Stabilität oftmals problematisch - eine Herausforderung, die für eine zuverlässige Anwendung gelöst werden muss.

## 1.2 Einführung in die Mikro-Nano-Integration

In einem Mikrosystem werden unter Anwendung verschiedener Mikro- und Systemtechniken mehrere Einzelfunktionen wie die Sensorik, Signalverarbeitung und Aktorik zu einem miniaturisierten Gesamtsystem verknüpft. Um diese Funktionen zu realisieren wird Mikroelektronik mit optischen, mechanischen, chemischen und/oder biologischen Vorgängen auf engstem Raum kombiniert [38, 39]. Die klassische Mikrosystemtechnik (MST) befasst sich mit der Fertigung von Strukturen, die kleiner als 1 mm jedoch größer als 1  $\mu\text{m}$  sind [40]. Gerlach [38] und Völklein [41] definieren die Mikrosystemtechnik folgendermaßen:

*Die Mikrosystemtechnik umfasst den Entwurf, die Fertigung und die Applikation von miniaturisierten technischen Systemen, deren Elemente und Komponenten typische Strukturgrößen im Mikrometer- und Nanometerbereich besitzen.*

Damit sind typische Nanostrukturen bis zu 3 Größenordnungen kleiner als die Strukturen der MST, werden aber teilweise dennoch mit zur Mikrosystemtechnik gezählt. Dies liegt hauptsächlich daran, dass funktionelle Schichten in der MST durch Verwendung von Dünnschichttechnologie Höhen im Nanometerbereich aufweisen. Diese dünnen Schichten sind jedoch lediglich ein Spezialfall einer Vielzahl von Nanostrukturen (vgl. Tabelle 1.1). Sollen allgemein Nanostrukturen in einem Mikrosystem genutzt werden, so müssen diese technologisch in dieses integriert werden. Mit eben dieser Einbettung von Nanostrukturen bzw. Nanoobjekten in Mikrosysteme befasst sich die Mikro-Nano-Integration (MNI). Der Einsatz der Mikrosystemtechnik ermöglicht damit die Verbindung von Nanosystemen in die Makrowelt. Ein MNI-System (MNIS) darf hierbei nicht mit einem weiter miniaturisierten MEMS (engl. *Micro-Electro-Mechanical System*) also einem NEMS (*Nano-Electro-Mechanical System*) verwechselt werden (vgl. Abb. 1.2). Bei einem MNIS liegt der Schwerpunkt auf der Integration von Nanostrukturen in Mikrosysteme, um durch Ausnutzung der Oberflächeneffekte im Nanometerbereich die Performance des Mikrosystems zu verbessern und weniger auf einer weiteren Miniaturisierung eines Systems. Hierbei spielt sowohl die Nanoordnung, also die Anordnung der Objekte im Nanometermaßstab wie beispielsweise die Größe und der Abstand der Nanostrukturen als auch die Mikroordnung, also die Anordnung der Nanomaterialien im Mikrometermaßstab wie etwa die Größe der nanostrukturierten Mikrostruktur, eine wichtige Rolle.



**Abbildung 1.2:** Unterscheidung zwischen einem Mikronanointegrierten System (MNIS) und einem *Nano-Electro-Mechanical System* (NEMS). In a) ist ein MNIS dargestellt, bei dem Nanotechnik in ein Mikrosystem integriert wird, um damit Effekte der Nanowelt zu nutzen. Ein NEMS dagegen, in b) dargestellt, ist ein weiter miniaturisiertes Mikrosystem.

Bei der Herstellung von Nanostrukturen in MNIS können prinzipiell zwei verschiedene Herangehensweisen unterschieden werden, die in Abbildung 1.3a schematisch gegenübergestellt sind, wobei diese beiden für ein System auch kombiniert werden können.

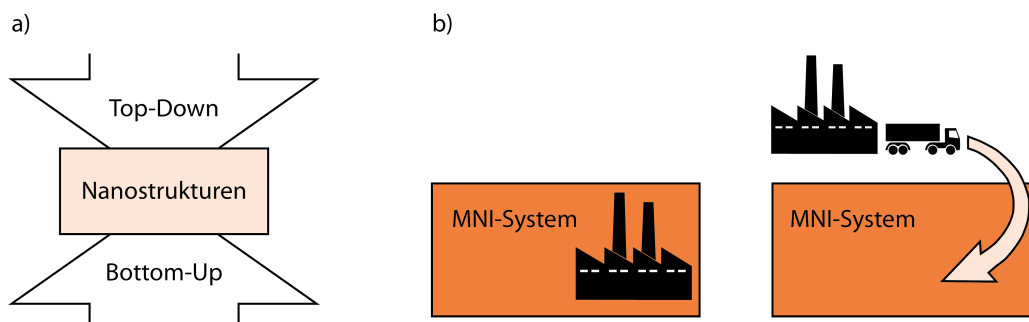


- Im Top-Down Verfahren werden Methoden der klassischen Mikrosystemtechnik weiterentwickelt und herunter skaliert, um Strukturen im Nanometerbereich herzustellen. Als Beispiel sei hier die Photolithographie genannt, bei der als Strahlquelle nicht mehr das klassische UV-Spektrum sondern kurzwelligeres UV-Licht (Deep-UV, Extreme-UV) oder Elektronen bzw. Ionen (Teilchenlithographie) verwendet werden.
- Der Bottom-Up Ansatz verwendet Methoden der supramolekularen Chemie, der Biochemie oder der Physik um Nanostrukturen gezielt vor Ort aufzubauen. Dieser Prozess kann auch als „synthetisch“ beschrieben werden, da Strukturen Atom für Atom bzw. Molekül für Molekül von Grund auf hergestellt werden. Häufig werden für diese Synthese Impfkristalle oder andere Katalysatoren eingesetzt, um das Wachstum zu ermöglichen, zu strukturieren oder zu beschleunigen.

Der Top-Down Ansatz geht mit hohem materiellen und zeitlichen Aufwand einher, da die benötigten Geräte sehr kostenintensiv sind und oftmals nur seriell arbeiten, d. h. nicht mehrere Chips parallel hergestellt werden können. Das Bottom-Up Verfahren dagegen ist mit niedrigeren Investitionen verbunden und läuft oft parallel und damit sehr viel schneller ab. Zwar werden Katalysatoren häufig auch (mikro-)strukturiert, doch reichen hierfür meist die Methoden der klassischen Mikrosystemtechnik aus und verzichten damit auf kostenintensive und langsame Fertigungstechnologien.

Neben dem Top-Down und dem Bottom-Up Verfahren zur Herstellung von Nanostrukturen können prozesstechnische Methoden zur Integration dieser Strukturen in Mikrosysteme unterschieden werden, die in Abbildung 1.3b dargestellt sind.

- Vor-Ort-Synthese der Nanostrukturen im Mikrosystem:  
Hierbei liegt die Herausforderung durch z. B. hohe Synthesetemperaturen und der dadurch notwendigen hochtemperaturstabilen Materialien für das gesamte System in einer möglicherweise sehr komplexen und kostenintensiven Fertigungstechnologie.
- Separate Synthese und nachfolgende Integration in das Mikrosystem:  
Hierbei ist die Fertigungstechnologie durch Trennung der Nano- und Mikrofertigung weniger komplex. Allerdings stellt die stabile Integration durch Transfer der Nanostrukturen eine große Herausforderung dar und kann ebenso aufwendig wie kostspielig sein.



**Abbildung 1.3:** Gegenüberstellung des Top-Down und des Bottom-Up Ansatzes von Nanostrukturen (a) sowie der Vor-Ort- und der separaten Synthese von Nanostrukturen in einem MNI-System (b).

Allgemeingültig kann keines der genannten Verfahren bevorzugt werden, da fallweise und anwendungsspezifisch geurteilt werden muss. Als Kriterien bieten sich u.a. die Komplexität und die Kosten des Fertigungsprozesses sowie die Stabilität und Performance des resultierenden Systems an. Erst dadurch lässt sich eine Gegenüberstellung des Aufwands und des Nutzens durchführen.

---

### 1.3 Zielsetzung und Gliederung der Arbeit

---

Werden Nanomaterialien in Mikrosysteme integriert, ergeben sich wissenschaftliche Fragestellungen bezüglich der Effekte dieser Materialien auf die Funktion der Systeme sowie der Fertigungstechnologie. Besonders die Integration von Nanostrukturen an der Schnittstelle zwischen neuronalem Gewebe und Mikroelektroden ist aufgrund der elektrischen, chemischen und mechanischen Eigenschaften dieser Strukturen sowie des großen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses von großem Interesse. Von den vorgestellten verschiedenen Nanostrukturen bieten besonders eindimensionale Nanoobjekte die Möglichkeit, je nach Orientierung der Strukturen, Mikrostrukturen wie beispielsweise Mikroelektroden mit variierenden Ausprägungen herzustellen. Sind viele dieser Objekte vertikal angeordnet und sehr hoch, so können erhabene, dreidimensionale Elektroden hergestellt werden. Weisen die Nanostrukturen dagegen eine sehr geringe Höhe auf oder werden ungeordnet integriert, sind die entstehenden nanostrukturierten Mikroelektroden nahezu planar, also zweidimensional. Beide Methoden vergrößern die aktive Oberfläche der Elektrode, was bei Messelektroden zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und bei Stimulationsanwendungen zu einer höheren Ladungsinjektionskapazität führt.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Integration von Kohlenstoff-Nanoröhren (engl. *carbon nanotubes*, CNTs) sowie Gold-Nanodrähten (engl. *gold nanowires*, AuNWs) bzw. Gold-Submikrodrähten auf Mikroelektroden und deren Anwendung als neuronale Schnittstelle. Da physiologische Umgebungen gegenüber metallischen Strukturen korrosiv sein können, wird ferner eine zusätzliche Beschichtung dieser Gold-Drähte mit einem leitfähigen Polymer beschrieben.

Nach einem kurzen Einblick in die Grundlagen von neuronalen Signalen werden zunächst einige Anwendungen von Neuroimplantaten sowie die Anforderungen an die dabei eingesetzten Mikroelektroden erörtert (vgl. Kapitel 2). Für die Effizienz von solchen Neuroimplantaten ist die prinzipielle Funktion von extrazellulären Mikroelektroden, d. h. Elektroden, die die Zelle nicht beschädigen, von großer Wichtigkeit. Aus diesem Grund wird diese in Kapitel 3 ausführlich diskutiert und ein grundlegendes elektrisches Ersatzschaltbild für die Kopplung zwischen einer Zelle und einer extrazellulären Elektrode hergeleitet. Die Eigenschaften sowie allgemeine Synthesemethoden der in dieser Arbeit relevanten Nanostrukturen werden anschließend in Kapitel 4 dargestellt.

Hierauf aufbauend werden Mikroelektrodenarrays (MEAs) mit nanostrukturierten Mikroelektroden konzipiert, deren Fertigungstechnologie entwickelt sowie die zu erwartenden Effekte auf die Elektrodenimpedanz diskutiert (vgl. Kapitel 5). Dabei werden drei verschiedene Elektrodenkonzepte unterschieden. Erhabene, dreidimensionale Mikroelektroden lassen sich durch Integration von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren und Gold-Nano- bzw. Submikrodrähten herstellen. Als drittes werden planare, nanostrukturierte Mikroelektroden durch Integration von ungeordneten CNTs betrachtet. Hierbei werden sowohl die Vor-Ort-Synthese als auch der Transfer der Nanostrukturen eingesetzt. Anschließend wird die technologische Fertigung der entworfenen Elektrodenarrays beschrieben (Kapitel 6), die im Folgenden elektrochemisch und mechanisch charakterisiert (Kapitel 7) und in neuronalen Zellkulturversuchen angewendet werden (Kapitel 8). Ein Schwerpunkt wird dabei auf die effiziente Mikrointegration der Nano- bzw. Submikrostrukturen gelegt. Weiterhin wird die Stabilität der Nano- und Submikroelemente in einer physiologischen Umgebung untersucht.

Die Arbeit schließt mit einer Zusammenfassung und Evaluation der erzielten Ergebnisse und gibt einen Ausblick auf weitere Forschungs- und Anwendungsfelder der entwickelten submikro- und nanostrukturierten Mikroelektroden (Kapitel 9).





---

## 2 Neuroimplantate

---

Weltweit steigt die Anzahl der Menschen, die durch Schädigungen am Zentralnervensystem in ihrem Leben beeinträchtigt werden um mehr als zwei Millionen pro Jahr [42, 43]. Diese Schäden sind häufig die Folge von Verkehrsunfällen, können aber auch durch Krankheiten wie zum Beispiel Multiple Sklerose, Retina Pigmentosa oder Parkinson verursacht werden. Die Folgen sind oft schwerwiegend. Patienten zeigen Beeinträchtigungen der sensorischen, aber auch motorischen Fähigkeiten bis hin zur vollständigen Lähmung einzelner Gliedmaßen. Neuroprothesen können bei einigen dieser Krankheiten und Schädigungen helfen, die Kontrolle über den eigenen Körper wieder zu erlangen oder Symptome zu lindern. Viele der heute eingesetzten Prothesen sind invasiv und werden chronisch implantiert, weshalb diese Prothesen häufig auch als Neuroimplantate bezeichnet werden. Bei allen Implantaten, die langfristig *in-vivo* verbleiben sollen, ist die Bioverträglichkeit der verwendeten Materialien einer der kritischsten Parameter. Die Effizienz des Implantats wird häufig durch die Akzeptanz des umliegenden Gewebes bestimmt, die in gewissen Grenzen durch biochemische Beschichtungen beeinflusst werden kann [44]. Da Neuronen mit Hilfe von elektrischen Spannungsimpulsen, sogenannten Aktionspotentialen, miteinander kommunizieren und diese gemessen und weiter verarbeitet bzw. durch elektrische Stimulation hervorgerufen werden sollen, ist bei allen Neuroimplantaten darüber hinaus eine gute Leitfähigkeit und eine gute sowie stabile elektrische Kopplung zwischen biologischem Gewebe und Elektrodenmaterial erforderlich.

---

### 2.1 Neuronale Zellen und Signale

---

Wie jede lebende, biologische Zelle ist auch eine Nervenzelle durch eine Zellmembran, bestehend aus einer Lipiddoppelschicht und verschiedenen Proteinen, nach außen abgegrenzt. Diese Membran ist zwischen 8 und 10 nm dick und kann von Ionen sowohl passiv als auch aktiv überwunden werden. Der passive Transport erfolgt entweder sehr langsam durch die Membran selbst oder über ionenspezifische Kanäle immer entlang des Konzentrations- oder Ladungsgradienten. Beim aktiven Transport werden Ionen unter Aufwenden von Energie mittels Ionenpumpen entgegen der Gradienten befördert. Durch diese Mechanismen wird das spezifische Milieu der Zelle aufrecht erhalten [45, 46]. Das Ruhepotential der Zelle ergibt sich über die Summe der Ausgleichspotentiale (Nernstpotentiale) der einzelnen Ionen und kann durch das Öffnen und Schließen von bestimmten, spannungsabhängigen Ionenkanälen verändert werden. Durch diese schnelle Veränderung der Membranleitwerte für bestimmte Ionen können Signalpulse entstehen, sogenannte Aktionspotentiale, die über die Nervenzelle selbst sowie über spezielle Verbindungen zu zahlreichen weiteren Zellen übermittelt werden. Strukturell wird ein solches neuronales Netzwerk durch die Nervenzellen selbst, aber auch durch spezielle Stützstrukturen, die sogenannte extrazelluläre Matrix (engl. *extracellular matrix*, ECM), definiert.

---

#### 2.1.1 Ruhepotential

---

Durch die permeable Zellmembran stellt sich ein Ungleichgewicht der Ionenverteilung im intrazellulären und extrazellulären Raum ein, wie es in Tabelle 2.1 für die wichtigsten beteiligten Ionen dargestellt ist.  $A^-$  bezeichnet dabei kollektiv große, negativ geladene, organische Anionen, wie beispielsweise negativ geladene Aminosäuren oder Polypeptide.

**Tabelle 2.1:** Ein Beispiel für die Zusammensetzung der intrazellulären und extrazellulären Flüssigkeiten [46, 47]. Besonders bei den anorganischen Ionen  $K^+$  und  $Na^+$  fallen große Konzentrationsunterschiede zwischen intra- und extrazellulärem Raum auf.

Ionenart	Intrazelluläre Konzentration in mmol/l	Extrazelluläre Konzentration in mmol/l
$K^+$	124	2
$Na^+$	10	145
$Ca^{2+}$	5 ( $<10^{-4}$ ungebunden)	2
$Mg^{2+}$	14	1
$Cl^-$	2	77
$HCO_3^-$	12	27
$A^-$	74	13

Je nachdem wie viele Ionenkanäle und Ionenpumpen für die jeweiligen Ionenarten zur Verfügung stehen, stellt sich ein entsprechendes Ungleichgewicht der Ionen und damit ein bestimmtes Membranpotential  $U_m$  ein. Dieses Ruhepotential der Zelle ergibt sich durch Überlagerung der einzelnen Nernstpotentiale und kann über die Goldmanngleichung (Gleichung 2.1) berechnet werden. Es beträgt für die meisten Zellen zwischen -50 mV und -90 mV, wobei das negative Vorzeichen bedeutet, dass der intrazelluläre Raum negativ gegenüber dem extrazellulären Raum ist [48, 49].

$$U_m = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{P_K[K^+]_{ex} + P_{Na}[Na^+]_{ex} + P_{Cl}[Cl^-]_{in}}{P_K[K^+]_{in} + P_{Na}[Na^+]_{in} + P_{Cl}[Cl^-]_{ex}} \quad (2.1)$$

mit

$$F = 96485 = \text{Faraday-Konstante} \frac{C}{mol}$$

$$[F] = \frac{C}{mol}$$

$$R = 8,3145 = \text{Universelle Gaskonstante} \frac{J}{mol \cdot K}$$

$$[R] = \frac{J}{mol \cdot K}$$

$T$  = Temperatur

$$[T] = K$$

$P_x$  = Permeabilität der Ionensorte x

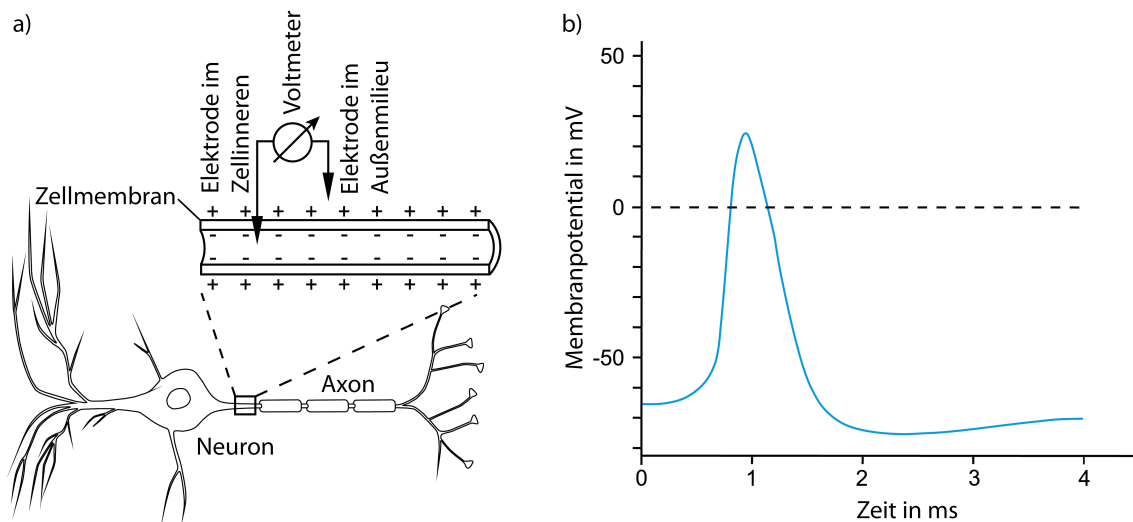
$$[P] = 1$$

Index *ex* = extrazellulärer Raum

Index *in* = intrazellulärer Raum

## 2.1.2 Aktionspotential

Neuronen besitzen die Fähigkeit, das Membranpotential aktiv zu verändern. Aufgrund dieser Eigenschaft werden diese Zellen auch erregbar, elektroaktiv oder elektrogen genannt. Eine solche aktive Änderung wird als Aktionspotential bezeichnet und kann mit einer intrazellulären Elektrode, wie in Abbildung 2.1a gezeigt, gemessen werden. Der Signalverlauf eines Aktionspotentials ist in Abbildung 2.1b dargestellt. Verantwortlich für diese Potentialänderungen sind spannungsabhängige Ionenkanäle, die ihre Leitfähigkeit sehr schnell stark verändern können. Durch diese Änderung der Permeabilität der Membran für bestimmte Ionenspezies ändert sich auch das Membranpotential plötzlich ins Positive und sinkt dann durch eine zeitverzögerte Leitfähigkeitsänderung anderer Kanäle wieder ebenso rapide auf den Ursprungswert ab. Die wichtigsten Ionenspezies bei einem solchen Aktionspotential sind die Natriumionen für den Anstieg des Membranpotentials und Kaliumionen für das Absinken auf das Ruhepotential.



**Abbildung 2.1:** Messung und Verlauf eines neuronalen Aktionspotentials. In a) ist der schematische Aufbau einer intrazellulären Messung dargestellt. Dabei wird eine Mikroelektrode ins Innere der Zelle eingeführt und die Spannung gegen das extrazelluläre Medium gemessen. Sofern gerade kein Aktionspotential generiert wird, entspricht das gemessene Potential dem Ruhepotential der Zelle. Der Verlauf eines auf diese Art gemessenen, neuronalen Aktionspotentials ist in b) dargestellt.

Jedes neuronale Aktionspotential kann in mehrere Phasen eingeteilt werden:

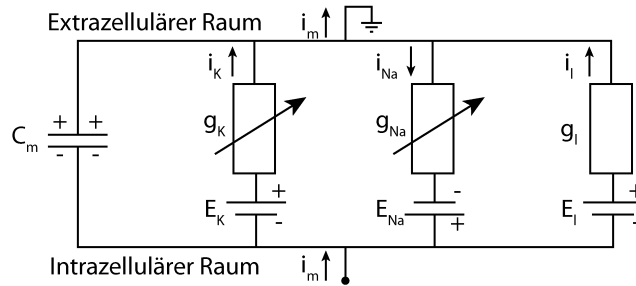
1. Im Ruhezustand sind die spannungsabhängigen Natrium- und Kaliumkanäle geschlossen.
2. Wird das Ruhepotential durch einen äußeren Reiz z. B. von einer Sensorzelle oder einer anderen Zelle erhöht, öffnen einige Natriumkanäle. In dieser Initiationsphase wird daher das Potential depolarisiert und in Richtung null getrieben.
3. Wird ein spezifischer Schwellenwert des Potentials überschritten, öffnen sehr viele Natriumkanäle, wodurch die  $\text{Na}^+$ -Ionen in die Zelle hineinströmen können und die Depolarisation sehr stark beschleunigt wird.
4. Schließen die spannungsabhängigen Natriumkanäle wieder, werden die nun überschüssigen Natriumionen durch Natrium-Pumpen wieder in den extrazellulären Raum befördert. Gleichzeitig öffnen sich in dieser Repolarisierungsphase Kaliumkanäle und  $\text{K}^+$ -Ionen strömen entlang des Konzentrationsgefälles ebenfalls nach außen, wodurch das Zellinnere sehr schnell repolarisiert wird.
5. Aufgrund ihrer Trägheit bleiben die Kaliumkanäle auch nach Erreichen des Ruhepotentials geöffnet, wodurch das Membranpotential leicht hyperpolarisiert wird. Ist diese Hyperpolarisation abgeklungen, befindet sich die Zelle wieder auf ihrem ursprünglichen Potential und kann erneut erregt werden.
6. Das ursprüngliche Milieu der Zelle, d. h. die spezifische Ionenverteilung, wird durch die Ionenkanäle und -pumpen wiederhergestellt.

Ein neuronales Aktionspotential dauert etwa 1 - 2 ms an. Bereits während der Repolarisation befindet sich die Zelle in der sogenannten Refraktärphase. In den ersten 0,5 ms nach dem Aktionspotential kann kein weiteres Signal generiert werden. Nach dieser absoluten Refraktärzeit geht die Zelle in die relative Refraktärzeit über, die für weitere ca. 3,5 ms anhält und in der die ausgebildeten Aktionspotentiale noch nicht wieder die maximale Amplitude erreichen. Grund hierfür sind die verschiedenen Zustände der Natriumkanäle, die nicht auf „offen“ und „geschlossen“ beschränkt

sind, sondern auch „inaktiv“ sein können. Die Refraktärzeit begrenzt damit die maximale Frequenz mit der eine Zelle Aktionspotentiale generieren kann und verhindert eine retrograde Ausbreitung der Signale entlang einer Zelle [47, 48].

### 2.1.3 Modellierung nach Hodgkin-Huxley

Hodgkin und Huxley kombinierten bereits 1952 ein Modell von veränderlichen Membranpermeabilitäten für die jeweiligen Ionen mit der Leitungstheorie, um mit dieser sogenannten Kabeltheorie den Verlauf eines neuronalen Aktionspotentials auf einer zylindrischen Faser zu simulieren [50]. In der Kabeltheorie ist ein innerer Leiter und ein äußerer Leiter durch einen Isolator getrennt. Das intrazelluläre Medium entspricht hier dem inneren Leiter, das extrazelluläre Medium dem äußeren Leiter und die Zellmembran dem Isolator [51]. Nach dem statischen Modell kann ein kleiner Ausschnitt der Zellmembran durch das in Abbildung 2.2 dargestellte Ersatzschaltbild simuliert werden.



**Abbildung 2.2:** Ersatzschaltbild der Zellmembran nach Hodgkin und Huxley. Die Fähigkeit der Ladungstrennung wird durch die Kapazität  $C_m$  dargestellt. Die Nernstpotentiale werden durch die Spannungsquellen  $E_K$ ,  $E_{Na}$  und  $E_l$  simuliert und die Ionenkanäle bzw. Lecks in der Membran durch die Leitfähigkeiten  $g_K$ ,  $g_{Na}$  und  $g_l$ .

Der Trans-Membranstrom ergibt sich damit nach Gleichung 2.2.

$$\begin{aligned} i_m(t) &= i_{ion} + C \frac{du(t)}{dt} \\ &= i_{Na} + i_K + i_l + C \frac{du(t)}{dt} \end{aligned} \quad (2.2)$$

Wobei Na für Natriumionen Kanäle, K für Kaliumionen Kanäle und l für nicht ionenspezifische Kanäle (leakage) steht. Für die Ionenströme gilt hierbei wiederum:

$$\begin{aligned} i_{Na} &= g_{Na} m_{HH}^3 h_{HH} (u(t) - E_{Na}) \\ i_K &= g_K n_{HH}^4 (u(t) - E_K) \\ i_l &= g_l (u(t) - E_l) \end{aligned} \quad (2.3)$$

Die Parameter  $m_{HH}$ ,  $h_{HH}$  und  $n_{HH}$  sowie die elektrischen Leitfähigkeiten der Kanäle  $g_{Na}$ ,  $g_K$  und  $g_l$  wurden experimentell ermittelt. Werden zusätzlich die Ausgleichspotentiale, d. h. die Potentiale bei denen kein Nettostrom fließt, für die jeweiligen Ionenkanäle  $E_K = -77 \text{ mV}$ ,  $E_{Na} = 50 \text{ mV}$  und  $E_l = -54 \text{ mV}$  eingesetzt, so können die Differentialgleichungen 2.3 der Ionenströme gelöst, in Gleichung 2.2 eingesetzt und ein Aktionspotential simuliert werden. Durch Kombination aller ionenspezifischen Membranwiderstände ergibt sich ein einziger Membranwiderstand  $R_m$ , der durch Multiplikation mit der Membrankapazität  $C_m$  die Zeitkonstante  $\tau_m = R_m C_m$  der Membran

---

ergibt. Wird das bisherige, statische Hodgkin-Huxley-Modell anschließend mit der Kabeltheorie kombiniert, so kann die Weiterleitung eines Aktionspotentials entlang der Zelle berechnet werden. Hierzu muss neben der Zeitkonstanten der Membran auch eine Längskonstante  $\lambda_m = \sqrt{R_m/R_l}$  berücksichtigt werden. Dieser Parameter gibt an, wie weit ein Signal von einer Punktquelle entlang des Zytoplasmas mit Längswiderstand  $R_l$  weitergeleitet wird und damit andere Segmente der Membran beeinflussen kann. In dieser Theorie wird das Membranpotential mit  $u_m = u(x, t)$  somit in Ausbreitungsrichtung als Funktion der Zeit und einer einzigen Raumrichtung dargestellt [52]. Es zeigt sich hierbei, dass der Transmembranstrom proportional zur zweiten räumlichen Ableitung des Membranpotentials ist [52, 53]. Der Proportionalitätsfaktor hängt dabei von der genauen Geometrie und dem intra- und extrazellulären Widerstand ab. Wird eine konstante Leitungsgeschwindigkeit angenommen, ist der Transmembranstrom dadurch auch proportional zur zweiten zeitlichen Ableitung des Transmembranpotentials  $i_m \propto \frac{\partial^2 u_m}{\partial t^2}$ .

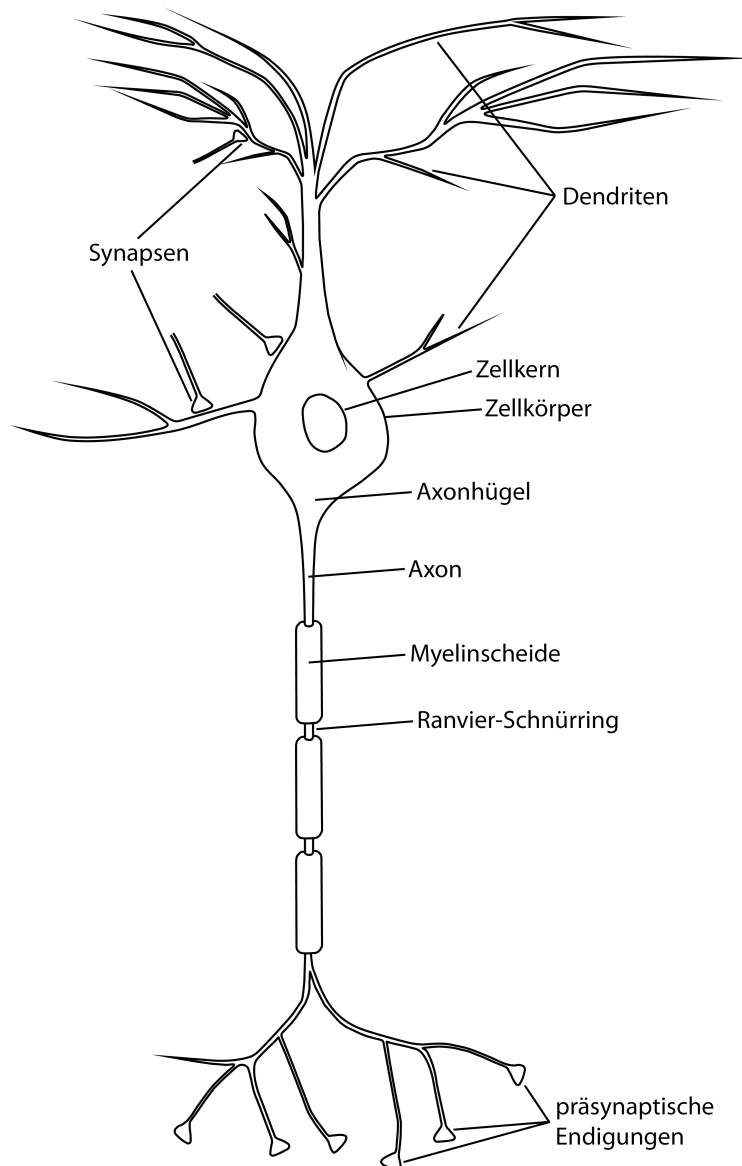
In Realität entspricht die Form eines Neurons keiner perfekten zylindrischen Faser. Dennoch sind die grundlegenden Prinzipien hinter diesem Modell, z. B. die Rolle der Ionenkanäle und die Ausbreitung des Signals, unverändert und können daher auch auf reale Zellen angewandt werden. Da sich ein Signal in einem Netzwerk allerdings über mehrere Zellen mindestens zweidimensional und weniger über eine kabelähnliche, eindimensionale Faser ausbreitet, wurde die ursprünglich eindimensionale Theorie in das *Bidomain Modell* erweitert [54, 55]. Hierbei stellt dieses Modell die zwei- bzw. sogar dreidimensionale Kabel-Theorie dar [56, 57]. In der vorliegenden Arbeit spielt jedoch die räumliche Ausbreitung des Signals keine Rolle, weshalb sich das eindimensionale, statische Modell als Erklärung der Zellsignale heranziehen lässt und die Signalweiterleitung vernachlässigt werden darf.

---

#### 2.1.4 Aufbau der Nervenzelle

---

Nervenzellen können in drei Hauptarten klassifiziert werden: Sensorneuronen, Motoneuronen und Interneuronen. Sensorneuronen sind darauf spezialisiert, Signale aus der Umgebung aufzunehmen. Dazu zählen unter anderem Druck, Temperatur, Geschmack und Schall. Motoneuronen stellen die Schnittstelle zwischen dem Nervensystem und Muskeln dar, sie koordinieren unbewusste und bewusste Bewegungsabläufe. Interneuronen sind die Neuronen, die über ihre Schaltungskomplexität die Signalverarbeitung und -auswertung ausführen. Aus dieser Unterteilung ist ersichtlich, dass die einzelnen Neuronen durchaus verschiedene Ausprägungen ihrer äußeren Gestalt aufweisen können, da einzelne Segmente der Zelle besonders wichtig und damit signifikanter als andere sein können. Die grundlegende Form und Unterteilung in Segmente ist allerdings bei allen Neuronen gleich. Jede Nervenzelle kann somit grundsätzlich in vier Regionen untergliedert werden, die in Abbildung 2.3 zu erkennen sind: Dendriten mit postsynaptischen Endigungen, Zellkörper, Axon und präsynaptische Endigungen. An den Dendriten und auch am Zellkörper empfängt eine Zelle sowohl erregende (exzitatorische) als auch hemmende (inhibitorische) Signale von anderen Zellen oder im Fall von Sensorneuronen von der Peripherie. Da die Übertragung dieser Signale über Synapsen (vgl. Abschnitt 2.1.5) erfolgt, werden sie an der Empfängerseite als postsynaptische Potentiale bezeichnet. Diese Signale breiten sich in Richtung Zellkörper aus und werden schließlich am zellkörpernahen Axonabschnitt, dem sog. Axonhügel, aufsummiert. Falls durch die Summe der Potentiale der Schwellenwert erreicht wird, wird von der Nervenzelle ein Aktionspotential generiert, das über das Axon an die Synapsen weitergeleitet wird. Dabei ist der Schwellenwert am Axonhügel durch eine sehr hohe Dichte von Ionenkanälen stark reduziert. Ist das postsynaptische Potential hoch, werden mehrere Aktionspotentiale generiert. Dies bedeutet, dass am Axonhügel eine Integration der ankommenden Signale und Umcodierung der postsynaptischen Potentialhöhe in eine Anzahl bzw. Frequenz von Aktionspotentialen geschieht. Abhängig vom Typ der Zelle misst der Zellkörper, der auch als Soma oder Perikaryon bezeichnet wird, 5 bis >100  $\mu\text{m}$ .



**Abbildung 2.3:** Aufbau eines Neurons. Signale anderer Nervenzellen oder der Peripherie werden überwiegend an den Dendriten und am Zellkörper empfangen und anschließend am Zellkörper integriert. Übersteigt das Summenpotential einen Schwellenwert, wird am Axonhügel ein oder mehrere Aktionspotentiale generiert und über das Axon an die Synapsen weitergeleitet. Von dort wird das Signal wiederum an weitere Neuronen oder Muskeln übertragen.

Das Axon ist ein auffallend langer Zellfortsatz, der eine Länge von 1  $\mu\text{m}$  bis zu 3 m haben und aufgrund der Refraktärphase (vgl. Abschnitt 2.1.2) Signale nur in eine Richtung, vom Soma hin zu den Synapsen, übertragen kann. Um eine bessere Signalweiterleitung zu bewirken, sind lange Axone häufig von Gliazellen durch die Myelinscheiden isoliert und nur an einigen Stellen, den Ranvier-Schnürringen nicht isoliert. Dies bedeutet, dass ein Aktionspotential den nächsten nicht isolierten Teil des Axons erregt, wo nach Überschreiten des Schwellenwerts das gleiche Aktionspotential erzeugt und an den nächsten Schnürring weitergegeben wird. Aufgrund dieser „springenden“ Ausbreitung wird diese auch als saltatorisch bezeichnet. Dadurch werden Verluste reduziert und Signale können sich deutlich schneller ausbreiten. Am Ende des Zellfortsatzes kann sich dieser in viele kleinere Äste aufteilen und sehr viele (bis zu 10 000) synaptische Verbindungen mit anderen Zellen eingehen [45, 47], wodurch sehr komplexe Netzwerke entstehen.



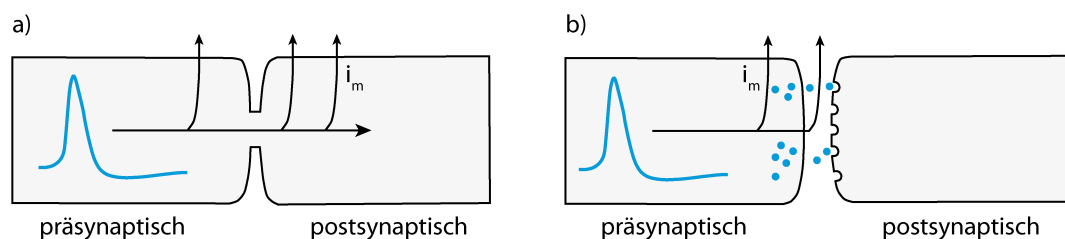
---

### 2.1.5 Signalübertragung

---

Die an den Zellenden ankommenden Aktionspotentiale werden entweder über elektrische Synapsen, die auch als Gap Junctions bezeichnet werden, oder chemische Synapsen von einer Zelle zur nächsten übertragen. Beide Synapsenarten sind in Abbildung 2.4 schematisch dargestellt. Bei elektrischen Synapsen befindet sich zwischen präsynaptischer und postsynaptischer Zelle nur ein sehr kleiner Spalt von etwa 3,5 nm, sodass ein Aktionspotential der präsynaptischen Zelle direkt einen Ionenstrom in der postsynaptischen Zelle induzieren kann. Da die Verluste durch das hochohmige extrazelluläre Medium allerdings sehr hoch sind, wird dieser Spalt häufig durch interzelluläre Verbindungen überbrückt, welche die Zytoplasmen der beiden Zellen direkt miteinander verbinden.

Bei chemischen Synapsen gibt es keine direkte Verbindung zwischen präsynaptischer und postsynaptischer Zelle. Der Abstand zwischen den beiden Zellen beträgt etwa 20 - 40 nm und die Übertragung erfolgt über chemische Transmitterstoffe, sog. Neurotransmitter. Diese werden bei einem an der Synapse ankommenden Aktionspotential von der präsynaptischen Zelle ausgeschüttet und überwinden den synaptischen Spalt. An der postsynaptischen Zelle können die Neurotransmitter an Rezeptoren binden und dort das Öffnen oder Schließen von bestimmten Ionenkanälen bewirken. Dadurch kann ein Aktionspotential in der postsynaptischen Zelle eine erregende oder eine hemmende Wirkung haben, also entweder ein weiteres Aktionspotential auslösen oder aber das Auslösen eines weiteren Signals hemmen. Durch die Vielzahl an Prozessen, die hierbei ablaufen, ist die Übertragung mittels Neurotransmitter langsamer als die direkte elektrische Übertragung durch Gap Junctions. Allerdings erlauben es chemische Synapsen kleineren Zellen trotz geringer präsynaptischer Ströme auch große postsynaptische Zellen über die Neurotransmitter zu beeinflussen. Weiterhin ist durch verschiedene Wirkungen, die ein Transmitter auf eine postsynaptische Zelle haben kann bzw. eine Vielzahl an verschiedenen Neurotransmittern, eine sehr komplexe Verschaltung von Zellen möglich.



**Abbildung 2.4:** Signalübertragung an elektrischen und chemischen Synapsen. a) Bei elektrischen Synapsen ist die prä- und die postsynaptische Zelle über eine interzelluläre Brücke miteinander verbunden und Ionenströme ( $i_m$ ) der präsynaptischen Zelle können direkt das Potential der postsynaptischen Zelle beeinflussen. b) Bei einer chemischen Synapse dagegen verursacht ein Aktionspotential der präsynaptischen Zelle das Ausschütten von Neurotransmittern, die an Rezeptoren der postsynaptischen Zelle binden und dort indirekt das Potential beeinflussen.

---

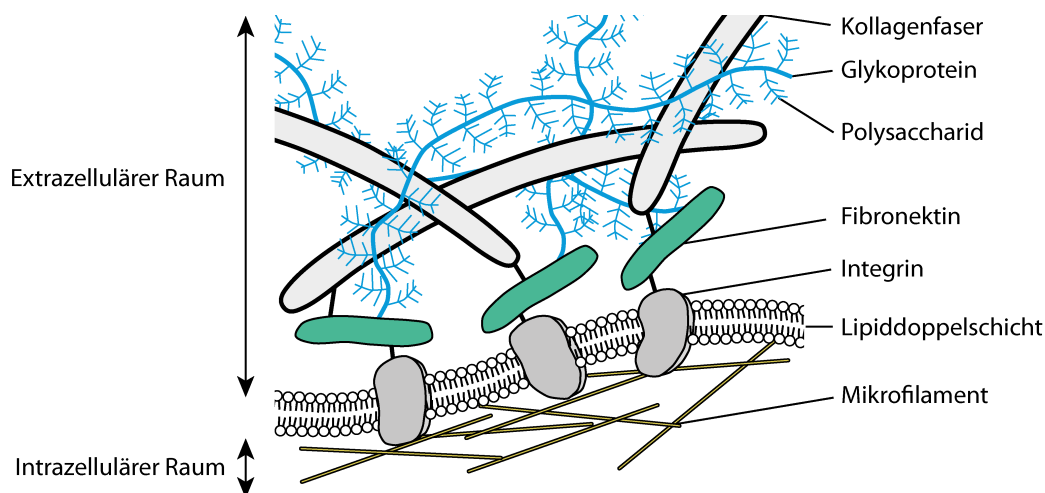
### 2.1.6 Zytoskelett und extrazelluläre Matrix

---

Einzelne, strukturell abgegrenzte Bereiche im Innern einer Zelle werden als Organellen bezeichnet und haben spezielle Funktionen für das Überleben der Zelle. Die Zellorganellen werden durch das Zytoskelett, einem Fasernetzwerk innerhalb des Zytoplasmas, gestützt. Dieses Skelett ist für die Elastizität, die äußere Form sowie die mechanische Stabilität der Zelle verantwortlich und besteht aus drei verschiedenen Strukturen: Mikrotubuli (Durchmesser ca. 25 nm), Mikrofilamente, die auch Aktinfilamente genannt werden (Durchmesser ca. 7 nm) und Intermediärfilamente

(Durchmesser ca. 8-12 nm). Ebenso spielt das Zytoskelett zusammen mit Motorproteinen bei der Bewegung von Zellen eine entscheidende Rolle, die besonders in der Entwicklungsphase eines Netzwerks bedeutsam ist. Hierbei können die Fasern an einer Stelle abgebaut und an einer anderen schnell wieder aufgebaut werden. Auch für den intrazellulären Transport z.B. von Neurotransmittern ist das Skelett von äußerster Wichtigkeit, es dient hierbei als eine Art Schiene, an der die Stoffe mittels Motorproteine zu ihrem Bestimmungsort transportiert werden.

Die Zellmembran ist direkt von der extrazellulären Matrix umgeben, die in Abbildung 2.5 schematisch dargestellt ist. Diese Glykoproteine und Polysaccharide, die von den Zellen selbst abgesondert werden, formen starke Fasern. Das häufigste Protein der ECM ist Kollagen, das hauptsächlich an der Bewegung von Zellen beteiligt ist. Einige Zellen sind über weitere Glykoproteine, wie beispielsweise Fibronectin, an die extrazelluläre Matrix gebunden, die ebenso an der Wegfindung der Zellen bei der Fortbewegung beteiligt sind. Spezialisierte Kontaktstellen zwischen Zelle und ECM sowie zwischen mehreren Zellen werden als *Junctions* bezeichnet. Erst durch diese Verbindungen werden komplexe Funktionseinheiten, wie beispielsweise dreidimensionale neuronale Netzwerke, ermöglicht [58]. Die extrazelluläre Matrix ist damit ein wichtiger Bestandteil allen Gewebes [59]. Die Proteine der Matrix binden an Rezeptorproteine der Plasmamembran, die sogenannten Integrinen, die durch die Membran hinweg ebenso mit dem Zytoskelett verbunden sind. Auf diese Weise können beide Strukturen in Wechselwirkung das Zellwachstum, das Überleben und die Fortbewegung der Zelle regulieren [60].



**Abbildung 2.5:** Schematische Darstellung der extrazellulären Matrix. Die Zellmembran ist im intrazellulären Raum vom Zytoskelett, z. B. von Mikrofilamenten gestützt. Im extrazellulären Raum wird sie von der extrazellulären Matrix umgeben, die aus verschiedenen faserförmigen Proteinen gebildet wird und Einfluss auf die Wegfindung beim Zellwachstum und die Form eines komplexen neuronalen Netzwerkes hat.

Die Bewegung von Zellen erfolgt durch das Zusammenspiel verschiedener Prozesse und gleicht der Wanderung von Amöben [61]. Diese flachen am in Bewegungsrichtung deutenden Ende der Zelle in den sog. Leitsaum ab und es werden Scheinfüßchen gebildet, kleine Ausstülpungen der Zellmembran, die die Umgebung auf chemische oder topographische (vgl. Abschnitt 2.1.7) Reize hin abtasten. Die übrigen Zellfortsätze schieben die Zelle auf dem Substrat vorwärts. Eine ähnliche Fortbewegung kann auch bei Neuronen beobachtet werden, wo Wachstumskegel als antennenartige Fortsätze die Umgebung der Zelle sondieren und durch Anhaften die Bewegungsrichtung der Zelle beeinflussen [62, 63].

---

Das Wachstum auf Substraten kann daher durch Beschichtungen von Proteinen dieser extrazellulären Matrix beeinflusst werden. So können beispielsweise Polylysine [64, 65], Polylysine konjugiert mit Laminin [66] oder Laminin [67, 68] entweder photolithographisch oder durch Mikrokontaktstempeln strukturiert werden [69, 70]. Die Anwendung von Nano-Imprint Technologie erlaubt dabei sogar Strukturen um 100 nm über Stempel zu übertragen [71]. Die Reaktion von Zellen auf das eigentliche Substratmaterial kann auf diese Weise beeinflusst werden. Der Abstand zwischen einem Neuron und einem Substrat beträgt minimal 35 nm und hängt stark von der Beschichtung ab [72, 73]. Nur an fokalen Adhäsionspunkten beträgt der Abstand etwa 10 nm [74, 75], die abhängig von der Beschichtung zwischen 7% und 21% der adhärenen Zelloberfläche ausmachen [76].

---

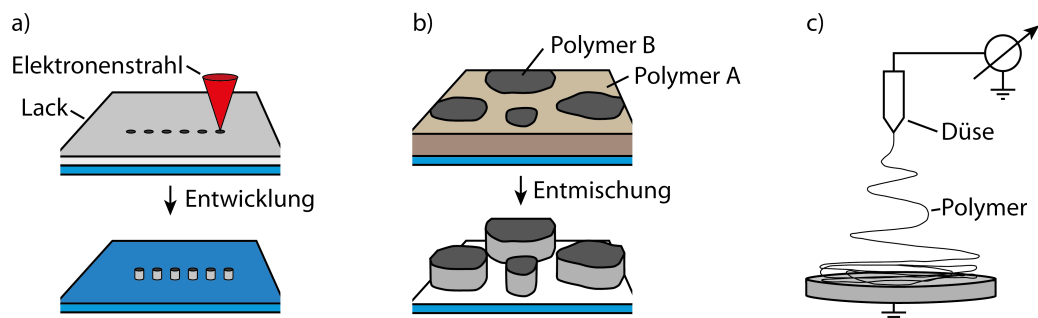
## 2.1.7 Wachstum auf mikro- und nanostrukturierten Substraten

---

Die Vernetzung von neuronalen Netzwerken beruht auf dem komplexen Zusammenspiel einer Vielzahl verschiedener Moleküle [77, 78]. Neben diesen molekularen Faktoren, wie sie bereits in Abschnitt 2.1.6 beschrieben wurden, hat auch die Topographie einen entscheidenden Einfluss auf die Adhäsion, Fortbewegung und Vernetzung von Neuronen [79–81]. *Scaffolds* (engl. Gerüst) in der Größenordnung der Zellen (1 - 100 µm) beeinflussen Parameter des Zellwachstums wie Migration, Adhäsion und Struktur [80, 82] und sind somit in der Lage, Zellnetzwerke in wohldefinierte Muster zu bringen. Mit entsprechendem Design kann auf diese Weise *in-vitro* das natürliche Umfeld nachgestellt und ein Netzwerk entworfen werden, das nahezu dem natürlichen *in-vivo*-System entspricht [83, 84]. Bei allen *Scaffolds* hat neben der Mikrostruktur auch die Nanostruktur der Oberflächen eine entscheidende Rolle auf den Einfluss, den das Gerüst auf die Zellen hat. Viele Zellbestandteile wie beispielsweise Organellen, Proteine der extrazellulären Matrix und auch Wachstumskegel von Zellfortsätzen (Neuriten) haben eine Größenordnung im Nanometerbereich [75, 81, 85–87]. Um die natürliche Umgebung der Zellen auf einem Substrat oder Implantat nachzubilden, ist es daher naheliegend, die Oberfläche ebenso in der Größenordnung von einigen Nanometern zu strukturieren [87–89].

Methoden zur Nanostrukturierung, von denen drei in Abbildung 2.6 beispielhaft dargestellt sind, können in zwei Gruppen unterteilt werden [83]. Mit Hilfe von Elektronenstrahlolithographie (Abb. 2.6a) oder Photolithographie können geordnete Oberflächenstrukturen hergestellt werden [90]. Polymer-Entmischung [91] (Abb. 2.6b), Elektrosponnen [92] (Abb. 2.6c) oder chemisches Ätzen [93] erzeugen dagegen ungeordnete Strukturen. Beide Ergebnisse beeinflussen Orientierung und Adhäsion von darauf kultivierten Zellen. So richten sich Neurite an parallelen Nanofäden aus [94] und zeigen hierbei eine sehr starke Adhäsion [95], die aus der größeren Kontaktfläche resultiert [79, 96]. Zellen adhäreren dabei sowohl an konvexen als auch konkaven Kanten [97–99], wobei konvexe Kanten bevorzugt werden [100]. Dies liegt möglicherweise an der Ladungsverteilung der Oberflächen. Während bei konvexen Strukturen die Ladungsdichte erhöht wird, ist sie bei konkaven Strukturen reduziert. Da auch die Zellmembran eine Ladung aufweist, wirken hohe Ladungsdichten anziehender auf Zellen als niedrige [101]. Aber auch ungeordnete, nanostrukturierte Substrate, die z.B. durch Ätzen hergestellt werden, besitzen positive Auswirkungen auf die Adhäsionseigenschaften von Zellen und können deren Verhalten auf dem Substrat beeinflussen [79, 96, 102]. Es ist allerdings auch anzumerken, dass es scheinbar eine minimale Strukturgröße gibt (etwa 100 nm), ab der Zellen zwar adhäreren, nicht jedoch im Wachstum geleitet werden [37]. Bei einigen nanostrukturierten Materialien sinkt sogar die Adhäsion von Zellen ab einer bestimmten minimalen Strukturgröße ab. Dies ist beispielsweise bei Fibroblasten auf Quarzsäulen [99] und Zinkoxid-Nanostäben [103], bei Osteoblasten auf nanostrukturierten Peptiden [104] oder bei Epitenonzellen auf Polystyren-Säulen [105] der Fall.

Bei vertikalen Mikro- und Nanostrukturen mit hohem Aspektverhältnis erweisen sich Zellmembranen als äußerst resistent und werden nicht von diesen Strukturen penetriert. Selbst wenn diese Nadeln mehrere  $\mu\text{m}$  auseinander liegen und Durchmesser von nur einigen 10 nm aufweisen, was die Belastung pro Fläche auf die Membran maximiert, umschließen die Zellen diese sehr eng, ohne jedoch dabei verletzt oder gar durchstoßen zu werden [106–108]. Die für diese Arbeit relevanten Kohlenstoff-Nanoröhren und Gold-Nano- bzw. Submikrodrähte scheinen grundsätzlich positive Effekte, wie etwa gute Adhäsion, auf Zellen zu besitzen [109–111]. Bei Kohlenstoff-Nanoröhren führen einige Studien diese Effekte auf Oberflächeneigenschaften der Nanostrukturen wie beispielsweise Rauigkeit, Polarität, Ladung und Oberflächenchemie zurück [112–115], weshalb CNTs auch als Stützstruktur für gezieltes Neuronenwachstum genutzt werden können [116–119].



**Abbildung 2.6:** Methoden der Nanostrukturierung. a) Elektronenstrahlolithographie erlaubt die Herstellung von sehr geordneten Oberflächenstrukturen, ist allerdings ein zeitineffizienter Prozess, da die Lithographie seriell abläuft. b) Bei der Polymer-Entmischung wird eine Komponente eines Polymergemischs selektiv entfernt, wodurch ungeordnete, nanostrukturierte Oberflächen entstehen. c) Ebenso können elektrogewonnene Nanofasern als ungeordnete Struktur eingesetzt werden.

Durch diese Betrachtungen wird deutlich, dass die Oberflächeneigenschaften der für eine Neuroschnittstelle eingesetzten Materialien eine große Rolle spielt und grundsätzlich eine raue Oberfläche zu einer guten Adhäsion von Zellen führt. Eine gute Adhäsion ist wiederum für eine gute elektrische Kopplung und Langzeitstabilität von Neuroelektroden aber auch des gesamten Implantats äußerst wichtig.

## 2.2 Medizinische Anwendung von Neuroimplantaten

Obwohl ein Neuroimplantat häufig mit einem invasiven Eingriff einhergeht, ist es zugleich für viele Patienten die letzte Aussicht auf Reduzierung der Krankheitssymptome oder Verbesserung ihres Zustands. Bei allen neuronalen Prothesensystemen ist es notwendig, neuronale Aktivität über Elektroden zu messen und/oder zu stimulieren [120, 121]. In diesem Abschnitt werden die Retinaprothese, das Cochlea-Implantat sowie die Gehirn-Computer Schnittstelle beispielhaft vorgestellt, bei der sowohl ein nicht invasives Verfahren als auch zwei invasive Verfahren unterschieden werden können. Abhängig vom Typ und Einsatzort der Elektroden können bei der Gehirn-Computer Schnittstelle unterschiedliche Signale detektiert werden, die von Einzelzellaktivität bis hin zur Gesamtaktivität eines ganzen Hirnareals reichen und dadurch sehr verschiedene Charakteristika aufweisen. Für eine detaillierte Diskussion dieser Signalarten sei auf einschlägige Literatur verwiesen [122].

Neben den bereits genannten gibt es noch zahlreiche weitere Anwendungen, z. B. die klassische Tiefenhirnstimulation (engl. *deep brain stimulation*, DBS) [123, 124] und die „Closed Loop Tiefenhirnstimulation“, bei der die Stimulationsparameter durch Messung der Hirnaktivität angepasst

---

werden [125, 126]. Beide Typen der DBS stimulieren Hirnaktivität nicht an der Hirnrinde, sondern in weiter innen gelegenen Arealen und werden bei Parkinsonpatienten, Tremorpatienten und Patienten mit chronischen Schmerzen eingesetzt, bei denen eine rein medikamentöse Behandlung nicht anschlägt. Bei chronischen Schmerzen kann ferner eine Rückenmarksstimulation (engl. spinal cord stimulation, SCS) durchgeführt werden, bei der Mikroelektroden direkt das Rückenmark stimulieren. Frequenz und Amplitude der elektrischen Stimulation können hierbei individuell an den Patienten angepasst werden, um möglichst gute Ergebnisse der Schmerzunterdrückung zu erzielen [127, 128]. Als weitere Anwendungen seien Neuroprothesen bei Blasendisfunktion erwähnt, die Patienten eine vollständige Blasenentleerung ermöglichen [129, 130]. Weiter gibt es Neurostimulatoren zur Behandlung der Fußheberschwäche (Fallfuß), die oft nach einem Schlaganfall oder durch Multiple Sklerose auftritt. Hierbei kann ein Neuroimplantat durch Stimulation des Nerven im betroffenen Bein über eine Manschettenelektrode das Laufbild deutlich verbessern und das Unfallrisiko minimieren [131, 132].

---

### 2.2.1 Gehirn-Computer Schnittstelle

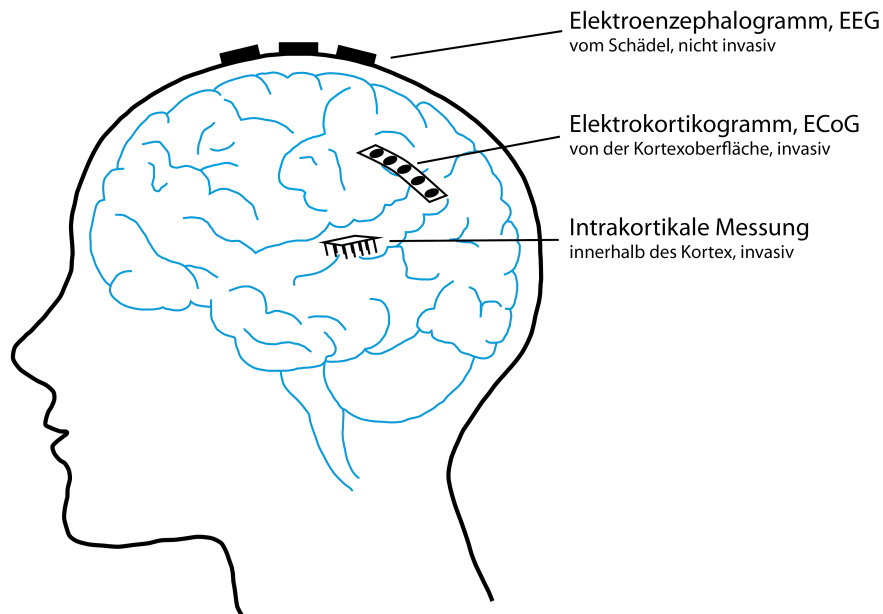
---

In einem gesunden Organismus werden Befehle des Nervensystems über die Nerven an Muskeln übermittelt, die schließlich die gewünschten Bewegungen ausführen. Fehlende Gliedmaßen durch künstliche, gedankengesteuerte Prothesen zu ersetzen oder andere Geräte mittels Gedankenkraft zu kontrollieren, ist ein alter medizinischer Traum, für dessen Umsetzung neuronale Aktivität gemessen und ausgewertet werden muss. Die erste Schnittstelle zwischen einem Computer und einem Gehirn (Gehirn-Computer Schnittstelle, engl. *Brain-Computer Interface*, BCI) wurde 1964 von Grey Walter beschrieben, der einem Patienten während einer Operation Elektroden mit dem Motorkortex verband und ihn bat, einen Knopf eines Projektors zu drücken. Anschließend wurden die Elektroden direkt mit dem Projektor verbunden, sodass der Projektor allein durch die Aktivität im Motorkortex bedient werden konnte. Diese Ergebnisse wurden allerdings außer in einem Vortrag vor der „*Ostler Society*“ in London nie veröffentlicht [133]. Gezielt Hirnaktivität zur Steuerung von externen Geräten zu verwenden kam erst viele Jahre später wieder auf, machte aber durch die technologischen Möglichkeiten alsbald schnelle Fortschritte [134, 135]. Als ein Beispiel sei hier die 1988 erstmals vorgestellte Möglichkeit für *Locked-In* Patienten erwähnt, über Gehirnaktivität und spezielle Algorithmen, wie beispielsweise der *P300-Speller*, Texte zu schreiben und auf diese Weise mit ihrer Umwelt kommunizieren zu können [136, 137]. *Locked-In* Patienten sind nahezu vollständig gelähmt und nicht mehr in der Lage, sich über Sprache oder Bewegung mitzuteilen. Grundsätzlich muss ein BCI in der Lage sein, neuronale Aktivität zu messen (invasiv oder nicht-invasiv), den Nutzer mit Echtzeit-Feedback zu versorgen und bewusst eine Aktion auszuführen. Aufgrund der Relevanz der direkten Schnittstelle zwischen Neuronen und Elektronen für die vorliegende Arbeit sollen im Folgenden hauptsächlich verschiedene Messmethoden von neuronaler Aktivität diskutiert werden, wobei selbstverständlich auch die Signalverarbeitung eine hohe Bedeutung für die Funktion eines BCI hat.

Elektrische und magnetische Felder, die von Signalen einzelner Nervenzellen erzeugt werden (Abschnitt 2.1), summieren sich zu sogenannten lokalen Feldpotentialen (LFPs) auf. Werden diese Potentialänderungen von invasiven, penetrierenden Elektroden in einem Gewebe erfasst, so entspricht das Signal je nach Elektrodengröße der Summe neuronaler Aktivität in einem Bereich von mehreren Millimetern um die Elektrode. Falls Neuronen in diesem Bereich asynchron feuern, können sich einzelne Signale destruktiv überlagern und auslöschen, feuern sie synchron kommt es dagegen zu konstruktiver Interferenz. Dadurch entspricht ein auf diese Weise gemessenes Signal einem gemittelten Signal einer ganzen Hirnregion um die Elektrode [138]. Ist die Elektrode klein genug und der Kontakt zu einzelnen Zellen ausreichend, kann neben den LFPs auch Einzelzellaktivität (*single-unit activity*, SUA) oder zumindest die Aktivität weniger Zellen (*multi-unit activity*,



MUA) gemessen werden. Lokale Feldpotentiale sind dabei niederfrequent ( $<200$  Hz) wohingegen SUA und MUA höherfrequent sind [139–141]. Wird die Aktivität jedoch nicht von intrakortikalen, penetrierenden Mikroelektroden sondern von Elektroden an der Oberfläche des Kortex (Elektrokortikographie, engl. *Electrocorticography*, ECoG) oder von der Außenseite des Schädels (Elektroenzephalographie, EEG) gemessen, entsprechen die gemessenen Signale Feldpotentialen noch größerer Hirnareale, die durch die Aktivität neuronaler Zellen verursacht werden [142, 143]. Durch diese Unterscheidung ergeben sich Elektroenzephalographie, Elektrokortikographie und dreidimensionale Mikroelektrodenarrays bzw. Mikrodrahtarrays als mögliche Methoden, Hirnaktivität der Hirnrinde (Kortex) zu messen und ggf. zu stimulieren wie in Abbildung 2.7 dargestellt.



**Abbildung 2.7:** Messmethoden für kortikale Aktivität. Ein Elektroenzephalogramm wird von außerhalb des Schädels aufgezeichnet und ist daher nicht invasiv. Ein Elektrokortikogramm wird von der Oberfläche der Hirnrinde aufgenommen und ist wie die intrakortikale Messung, bei der Nadelelektroden in den Kortex eindringen, invasiv.

Elektroenzephalographie hat eine räumliche Auflösung von etwa  $3\text{ cm}^2$ , Elektrokortikographie dagegen hat eine räumliche Auflösung von  $<1\text{ cm}^2$  und penetrierende Mikroelektroden gar eine Auflösung in der Größenordnung der Zellen [138, 144, 145]. Da die Signalamplitude etwa mit dem quadratischen Abstand zur Elektrode abnimmt, sind die messbaren Signalamplituden entsprechend höher, je näher eine Elektrode an der Signalquelle liegt. Bei Anwendung des EEG muss das Signal vom Kortex durch weitere Zellschichten, den Schädel und die Haut gelangen, wodurch Signalamplituden bei dieser Messmethode mit einigen  $\mu\text{V}$  grundsätzlich sehr niedrig sind [146, 147]. Bei der ECoG- und der MEA-Technik ist der Abstand geringer und die Amplituden höher. Dadurch wird deutlich, dass die räumliche Auflösung und die Signalamplitude mit einer höheren Invasivität der Elektroden erkauft werden kann [148].

Bereits 1912 wurde von Pravdich-Neminsky das erste EEG Signal an einem Hund aufgenommen [149] und 1924 gelang Berger die Aufnahme des ersten EEG am Menschen, was er allerdings erst 1929 veröffentlichte [150]. Im Laufe der nächsten Jahre und Jahrzehnte wurde das EEG zu einer etablierten Methode, Hirnaktivität zu messen und damit auch neuronale Krankheiten zu diagnostizieren [151]. Die Elektrokortikographie wurde in den 1950er Jahren von Penfield und Jasper eingeführt, um epileptische Areale des Kortex zu identifizieren und diese anschließend chirurgisch zu entfernen [152, 153], was auch heute noch Anwendung findet [154]. Neben dieser klinischen

---

Anwendung kann diese Methode verwendet werden, um den Kortex zu stimulieren und damit die Anatomie des Hirns wie beispielsweise die Lage der Sprachgebiete etc. zu studieren [155, 156]. Neben EEG und ECoG werden dreidimensionale, intrakortikale Mikroelektrodenarrays (MEAs) als Schnittstelle zwischen Gehirn und Computer in Neuroimplantaten eingesetzt [157, 158]. Hierbei wird über eine Matrix von dreidimensionalen Mikroelektroden die Hirnaktivität abgeleitet. Die Mikroelektroden müssen dabei in die betroffenen bzw. gewünschten Hirnareale eindringen. Da sich diese Areale nicht immer in der Nähe der äußersten Hirnrinde befinden, weisen die Elektroden meist die Form von Nadeln auf. So können über die Länge dieser Nadeln (einige  $\mu\text{m}$  bis  $\text{mm}$ ) sowie die Lage des Arrays im Kopf Signale an ausgewählten Hirnregionen gemessen und stimuliert werden. Nachdem es ab den 1990er Jahren technologisch möglich war, dreidimensionale Mikrodrahtarrays herzustellen, konnten diese dazu verwendet werden, neuronale Netzwerkaktivität zu messen bzw. zu stimulieren [159, 160]. So konnte bereits kurz nach Einführung dieser Methode einer Ratte beigebracht werden, einen Schalter durch Hirnaktivität zu betätigen [161]. Heute werden dreidimensionale Mikroelektrodenarrays in verschiedensten Konfigurationen (Anzahl, Anordnung, Länge, Durchmesser, Abstand und Material der Elektroden) häufig dazu verwendet, um Aktivität des Motorkortex zu messen [162, 163]. Mit diesen Signalen wird anschließend versucht, künstliche Extremitäten, z. B. Armprothesen bzw. Roboterarme, zu kontrollieren [164, 165].

Alle drei genannten Methoden, EEG, ECoG und 3D-MEAs, können herangezogen werden, um Hirnaktivität zu messen, weiter zu verarbeiten und schließlich einen Aktor anzusteuern. Dieser Aktor könnte beispielsweise ein Cursor eines Computers, ein Rollstuhl oder eine künstliche Gliedmaße sein [166, 167]. Um all dies zuverlässig zu verwirklichen sind jedoch zum einen dauerhaft implantierbare Elektroden [168, 169] zum anderen leistungsstarke Algorithmen notwendig [170, 171].

---

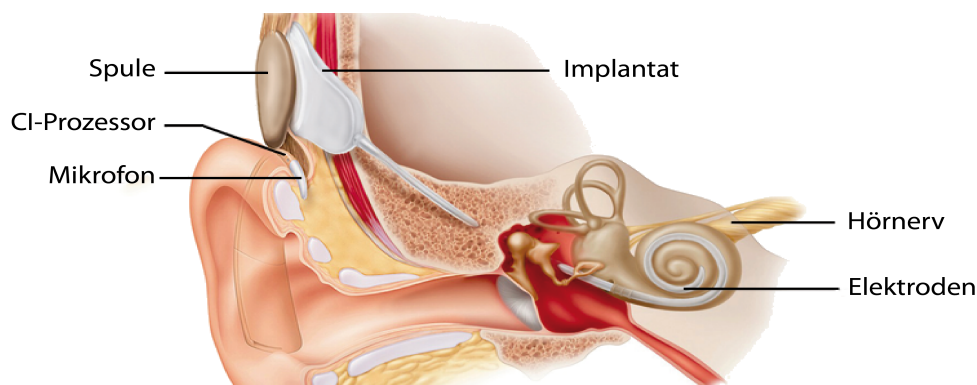
## 2.2.2 Cochlea-Implantat

---

Im gesunden Ohr wird Schall über das Trommelfell sowie die Mittelohrknochen Hammer, Amboss und Steigbügel an das ovale Fenster der Hörschnecke (lat. Cochlea) weitergegeben. Die Schwingungen dieses Fensters werden über die Flüssigkeit innerhalb der Cochlea an die Haarzellen übertragen, die an den Innenwänden der Schnecke liegen. Diese Bewegungen der Sinneszellen werden in neuronale Signale transduziert, die über den Hörnerv an das auditive Zentrum des Gehirns übermittelt und dort verarbeitet werden. Konventionelle Hörgeräte sind auf die einwandfreie Funktion der sensorischen Haarzellen in der Hörschnecke angewiesen. Ist diese allerdings nicht mehr gegeben, kann ein Cochlea-Implantat (CI) durch elektrische Stimulation des Hörnervs helfen, das Hörvermögen wiederherzustellen. Dies setzt voraus, dass ausschließlich die Haarzellen geschädigt und die Ganglienzellen des Hörnervs noch intakt sind [172, 173].

Allesandro Volta hat bereits 1790 durch Einführen von metallischen Drähten in seine Ohren und Anlegen einer 50 V-Spannung herausgefunden, dass elektrische Stimulation Effekte auf das Hörsystem hat [174]. Er beschrieb diesen Effekt als „ein Dröhnen im Ohr und dem Geräusch von kochender zäher Suppe“. Nach grundlegenden Forschungsarbeiten zu Beginn des 20sten Jahrhunderts [175] wurde das erste Cochlea-Implantat 1957 von Djourno und Eyriès in Paris eingesetzt [176] und in den folgenden Jahren von House weiterentwickelt [177]. Mehrkanal-Implantate wurden 1978 von Clark entwickelt und an freiwilligen Patienten getestet [178]. Nach zahlreichen Weiterentwicklungen des Materials, der Signalverarbeitung und anderer CI-Komponenten sowie der chirurgischen Methoden [179] ist das Cochlea-Implantat derzeit eines der meist eingesetzten Neuroimplantate [180, 181]. Laut Deutscher Cochlea Implant Gesellschaft e.V. gab es zum 31. Dezember 2011 weltweit bereits über 300 000 CI-Träger, davon etwa 30 000 in Deutschland [182].

Ein modernes CI System besteht, wie in Abbildung 2.8 dargestellt, aus mehreren Komponenten. Ein oder mehrere externe Mikrofone nehmen Schall auf, der anschließend von einem Sprachprozessor, auch CI-Prozessor genannt, weiterverarbeitet, gefiltert und in Stimulationsparameter übersetzt wird [180, 183]. Die erzeugten Stimulationssignale werden an ein in die Hörschnecke eingeführtes Elektrodenarray übermittelt. Hierbei stimulieren, dem Aufbau der Cochlea entsprechend, die weiter innen liegenden Elektroden tiefe Frequenzbereiche und die weiter außen liegenden die höheren Bereiche. Die Energieversorgung erfolgt über eine Batterie. Diese externen Komponenten werden meist hinter dem Ohr mit Hilfe eines Magneten am eigentlichen Implantat befestigt. Induktiv wird das implantierte Elektrodenarray angeregt, dessen Elektroden den Hörnerv direkt stimulieren und somit akustische Reize zum Hörzentrum des Hirns übertragen. Über Telemetrie kann die Qualität der Elektroden und der Stimulation vom Implantat überwacht werden. Da die Stimulation der Cochlea einen geschlossenen Stromkreis benötigt, muss eine Elektrode des Elektrodenarrays als Gegenelektrode verwendet werden. Alternativ kann eine zusätzliche Gegenelektrode implantiert werden. Hierzu wird häufig entweder direkt das Gehäuse des Implantats oder eine zusätzlich unter den Temporalismuskel implantierte Elektrode verwendet [173].



**Abbildung 2.8:** Schematische Darstellung eines Cochlea-Implantat Systems nach Schnecke/Schnecke-Online [182]. Ein vom Mikrofon aufgezeichnetes und vom CI-Prozessor verarbeitetes akustisches Signal wird über induktive Kopplung als Stimulationsparameter an das eigentliche Implantat übermittelt. Die Stimulation erfolgt schließlich über ein Elektrodenarray, das in die Hörschnecke eingeführt ist. Die hervorgerufenen Reize werden über den Hörnerv an das Gehirn übermittelt und dort verarbeitet.

An die Elektroden werden höchste Ansprüche gestellt, da fehlerhafte Elektroden zu einem schlechten Betriebsverhalten des Implantats und im schlimmsten Fall zu dessen Totalausfall führen könnten [184]. Eine gesunde Cochlea besitzt etwa 3 000 innere Haarzellen, die ihre Signale an über 30 000 Neurone des Hörapparats weitergeben. Dahingegen besitzen moderne CIs lediglich 12-22 Mikroelektroden [185, 186]. Zwar ist die Funktion trotz der geringen Anzahl an Elektroden ausreichend gut, doch geht ein Elektrodenausfall dennoch mit starken Einbußen der Hörqualität einher. Da die externen Komponenten des CIs Patienten bei einigen Aktivitäten behindern, bzw. dadurch zerstört werden könnten, sollen zukünftig auch vollständig implantierbare Geräte eingesetzt werden [187, 188]. Dies würde zwar z. B. Wassersport, Duschen oder auch Schlafen mit dem Gerät ermöglichen, allerdings müssen hierfür einzelne Komponenten des Systems weiter verbessert werden. Unter anderem muss die Batterie wiederaufladbar (möglichst viele Zyklen), langlebig (mindestens 10 Stunden Einsatz bei maximaler Stimulation) und sicher (auslaufsicher, geringe Hitzeentwicklung) sein. Der Sprachprozessor muss klein sein und gleichzeitig körpereigene Geräusche herausfiltern, die beispielsweise durch Schlucken oder Bewegen verursacht werden. Darüber hinaus gibt es weitere Anforderungen an Mikrofone und die Schnittstellen nach außen z. B. für das nachträgliche Anpassen der Stimulationsparameter [173].



---

Eine mögliche Modifikation des CIs ist die Elektrisch-Akustische Stimulation, die 1993 von Lehnhardt vorgestellt [189] und 1999 von Ilberg realisiert wurde [190]. Hierbei werden verbliebene Haarzellen im niederfrequenten Bereich weiterhin genutzt und durch elektrische Stimulation durch ein Implantat ergänzt. Dabei darf das Implantat die verbliebenen Haarzellen nicht schädigen und ein möglicherweise eingesetztes Hörgerät und das CI müssen gut aufeinander abgestimmt werden, um das gesamte Frequenzspektrum anzusprechen und gute Hörleistungen zu erzielen [191]. Eine weitere Modifikation des Cochlea-Implantats stellt das Hirnstamm-Implantat bzw. zentral-auditorisches Implantat (engl. *auditory brainstem implant*, ABI) dar. Dieses Implantat funktioniert ähnlich wie ein CI, doch anstatt die Cochlea elektrisch zu stimulieren wird direkt das Auditive Zentrum des Hirnstamms stimuliert. Somit kann das ABI auch bei geschädigtem Hörnerv eingesetzt werden [192–194]. Laut *House Research Institute* ist unter anderem aufgrund der Komplexität des chirurgischen Eingriffs die Anzahl der Implantatträger mit weltweit etwa 1 000 (Stand August 2013) deutlich kleiner als die von CIs [195].

---

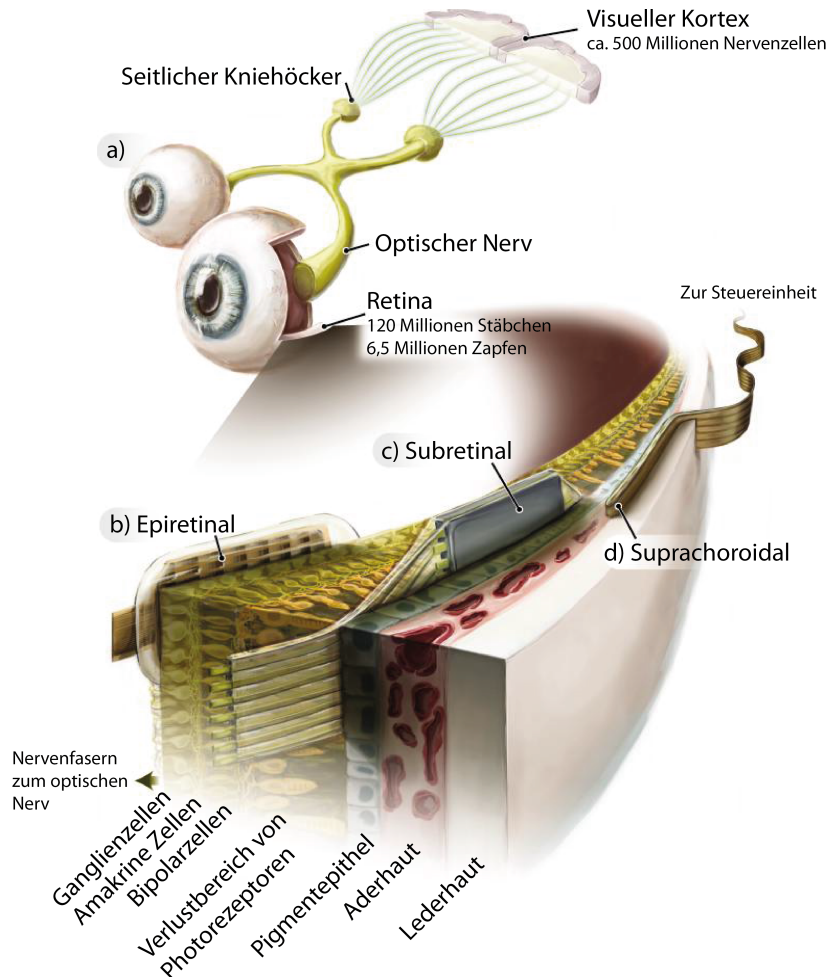
### 2.2.3 Retina-Implantat

---

In einem gesunden Auge gelangt Licht durch die Pupille und Linse auf die Netzhaut (Retina) und projiziert dort ein auf dem Kopf stehendes, verkleinertes Abbild des gesehenen Objekts. Das Licht wird durch über 130 Millionen Rezeptorzellen der Retina, Stäbchen und Zapfen in elektrische Signale umgewandelt und bereits in der Retina durch komplexe neuronale Netzwerke vorverarbeitet. Schließlich werden alle Signale über lediglich 1,3 Millionen Ganglienzellen, deren Axone den Sehnerv bilden, an das Sehzentrum (visueller Kortex) des Gehirns übertragen. Verlieren die Fotorezeptoren in der Retina ihre Funktionstüchtigkeit, beispielsweise durch eine Erkrankung wie der Retinitis Pigmentosa, werden keine elektrischen Signale mehr generiert und das Sehempfinden geht verloren. Etwa die Hälfte aller Erblindungen ist auf eine Erkrankung der Retina zurückzuführen [196, 197].

Die ersten Versuche optische Reize durch elektrische Stimulation hervorzurufen wurden bereits 1929 unternommen [198] und über Jahre hinweg studiert [199]. Eine implantierbare Lösung wurde schließlich 1968 von Brindley und Lewin vorgestellt und in eine völlig erblindete Patientin eingesetzt [200], die durch elektrische Stimulation des visuellen Kortex helle Punkte (Phosphene) wahrnehmen konnte. Nachdem Stimulationsparameter für Oberflächenelektroden 1974 von Dobbelle und Mladejovsky ausführlich untersucht wurden [201], konnten diese und damit auch die Funktion durch Verwenden dreidimensionaler Elektrodenarrays weiter verbessert werden [202]. Ein dreidimensionales Mikroelektrodenarray wurde nach diesen positiven Ergebnissen in das Sehzentrum einer Patientin implantiert, die seit über 22 Jahren blind war und durch elektrische Stimulation visuelle Reize wahrnehmen konnte [203]. Trotz dieser Erfolge hat ein Implantat im Kortex auch einige Nachteile, wie beispielsweise ein sehr hohes Infektionsrisiko durch die Operation am Hirn und eine beschränkte räumliche Auflösung der Elektroden und der damit einhergehenden beschränkten Stimulation des projizierten Sichtfeldes. Im menschlichen Sehapparat gibt es aber mindestens vier potentielle Ansätze für eine neuronale Stimulation: der visuelle Kortex, der Metathalamus im Zwischenhirn, den optischen Nerv und die Retina [204, 205]. Eine Stimulation des optischen Nervs kann ebenso Phosphene auslösen [206] und ist leichter zugänglich als der Kortex oder das Zwischenhirn, jedoch ist die Stimulation des gesamten projizierten Sehfeldes ebenso problematisch wie im Kortex. Dagegen ist die Retina leicht zugänglich und die Projektion des Sehfeldes bekannt [204]. Ganglienzellen der Retina sind auch lange nach Erblinden funktionstüchtig und können über elektrische Stimulation angeregt werden [207]. Allerdings bedarf es dieser Stimulationsmethode eines intakten Sehnervs, um die stimulierten Reize in den visuellen Kortex zu übertragen. Bei jeder angewandten Stimulationsmethode kann ein Patient lediglich eine verpixelte

Sicht in Graustufen wiedererlangen, da die Millionen von Zellen durch etwa 1 000 Stimulations-  
elektroden abgebildet werden. Dieses Sehvermögen reicht jedoch bereits aus, um Objekte im Raum  
zu erkennen, sich zu orientieren und zu lesen [208–210]. Derzeit (Stand Januar 2014) gibt es auf  
dem europäischen Markt zwei zugelassene Retina-Implantate, ein subretinales und ein epiretinales  
System, die beide in Abbildung 2.9b bzw. c dargestellt sind.



**Abbildung 2.9:** Visueller Signalweg und verschiedene Retina-Implantate nach Zrenner 2013 [211]. Dargestellt ist der visuelle Signalweg beim Menschen (a) sowie die Orte, an denen epiretinales (b), subretinales (c) und suprachoroidales (d) Implantat eingesetzt werden. Das epiretinale Implantat stimuliert direkt die außen liegenden Ganglienzellen der Retina. Das subretinale Implantat dagegen ist in die Netzhaut integriert und stimuliert die dortigen Bipolarzellen. Das suprachoroidale Implantat hat keinen direkten Kontakt zu Neuronen, sondern stimuliert diese durch die Aderhaut und das Pigmentepithel.

Bei einem subretinalen Implantat [212–214] werden die Reize über ein Mikrophotodiodenarray aufgenommen, welches zwischen einzelnen Schichten der Retina befestigt wird. Die empfangenen Lichtreize werden verarbeitet und in Stimulationssignale umgewandelt, die anschließend neuronale Zellen der unteren Retinaschichten über Mikroelektrodenarrays stimulieren, wie es in Abbildung 2.9 dargestellt ist. Da das einfallende Licht zu gering ist, um genügend Energie für die Stimulation zu erzeugen, muss diese derzeit noch zusätzlich übermittelt werden (aktives Implantat). Dies kann entweder induktiv geschehen oder das Photodiodenarray kann direkt über einen Laser stimuliert werden, der über eine Kamera und weitere Signalverarbeitung angesteuert wird [213, 215, 216]. Eine alternative Herangehensweise ist die Entwicklung eines rein passiven

---

Implantats, bei dem keine externe Energieversorgung mehr notwendig ist [217, 218]. Bei einem epiretinalen Implantat [219, 220] werden die Reize über eine externe Videokamera aufgenommen und drahtlos an das implantierte Mikroelektrodenarray übertragen. Wie in Abbildung 2.9 dargestellt ist, stimulieren die Elektroden des epiretinalen Implantats direkt Ganglienzellen des Sehnervs und überbrücken somit die gesamte Retina. Dieser Ansatz ist aufgrund des einfacheren chirurgischen Eingriffs zugänglicher als das subretinale Implantat [221].

Alternativen zu den bereits genannten und etablierten Ansätzen sind das ebenfalls in Abbildung 2.9 dargestellte suprachoroidale sowie das extraoculare Implantat. Das suprachoroidale Implantat wird von der Rückseite des Auges durch einen Kanal zwischen die Lederhaut und die Aderhaut geschoben und stimuliert von dort die Nervenzellen der Retina durch die dazwischen liegenden Gewebeschichten. Das extraoculare Implantat (nicht dargestellt) stimuliert die Sinneszellen des Auges von außerhalb des Glaskörpers durch penetrierende, dreidimensionale Elektroden [222]. Ist ferner nicht nur die Retina beschädigt, sondern auch der Sehnerv, könnte trotz der großen Herausforderungen direkt das Sehzentrum im visuellen Kortex stimuliert werden. Hierfür werden derzeit neue dreidimensionale Mikroelektrodenarrays entwickelt, die nicht nur oberflächlich sondern auch tiefere Kortexschichten stimulieren können [223–225].

---

### 2.3 Anforderungen an Elektroden

---

Die Umgebung, die ein Implantat erfährt, ist sehr rau und aggressiv, weshalb an die Materialien und das gesamte Implantat höchste Ansprüche gestellt werden. Beanspruchungen, die letztendlich die Anforderungen bestimmen, können mechanischer Art, z. B. durch Bewegung oder den Implantationsprozess selbst, chemischer Art, z. B. durch Einwirkung der im Organismus vorhandenen Flüssigkeiten oder biologischer Art, z. B. durch Abstoßungsreaktionen des Gewebes, sein. Es ist eine große Herausforderung, eine langzeitstabile Kopplung zwischen Nervengewebe und implantierten Elektroden zu erhalten [226] und keine negativen Reaktionen des Gewebes auf die verwendeten Materialien zu verursachen [227]. Obwohl moderne Mikroelektrodenarrays oftmals gute akute Ergebnisse erzielen, bleibt die Langzeitstabilität doch eine Herausforderung. Besonders bei hochinvasiven Elektroden wie den Mikrodrahtelektroden, bei deren Implantation Gewebe verletzt wird, ist dies einer der kritischsten Punkte, da durch die Beschädigung Gliose, also eine Veränderung des Gewebes, entstehen kann [228–230]. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Reaktion von neuronalem Gewebe auf einen Fremdkörper in zwei Phasen unterteilt werden kann. In der ersten Phase, die binnen weniger Stunden nach der Implantation beginnt, können um die verletzte Stelle Entzündungsherde gefunden werden [231, 232], die proportional zur Größe des Implantats sind [233]. Diese Frühphase erreicht ihren Höhepunkt 3 bis 7 Tage nach der Implantation und geht ab diesem Zeitpunkt in die zweite Phase der Langzeitreaktion über [234].

In dieser zweiten Phase der chronischen Reaktion bildet sich ein mehrere 10 µm dicker Mantel aus Gliazellen um das Implantat, der zum einen eine Isolation zwischen Neuronen und Elektrode darstellt und zum anderen die Impedanz der Elektrode deutlich erhöhen kann [235]. Durch diesen wachsenden Gliamantel um das Implantat, der unabhängig von Geometrie oder Oberfläche zu sein scheint, werden Nervenzellen verdrängt, woraus sogar ein Ausfall der Elektrode resultieren kann [236]. Der Einsatz von flexiblen Implantaten sowie neuen Materialien, die ähnliche mechanische Charakteristika aufweisen wie das umgebende Gewebe, können helfen, die Reaktion zu minimieren und eine langzeitstabile Kopplung zwischen Gerät und Neuronen zu gewährleisten [233, 237, 238]. Tests auf Zytotoxizität sind dabei als Indikator für Biokompatibilität von kurzzeitigen Implantaten anzusehen. Ein negatives Ergebnis lässt schließen, dass die verwendeten Materialien keine akuten Effekte am umliegenden Gewebe verursachen. Ein positives zytotoxisches Ergebnis lässt hingegen schließen, dass die verwendeten Materialien mindestens eine Komponente enthalten, die genügend schädliche Stoffe freisetzt, um negative Effekte am Gewebe zu verursachen.

---

Durch solche Tests haben sich beispielsweise klassische MEMS-Materialien wie Silizium, thermisches Oxid, n-dotiertes Poly-Silizium, Siliziumnitrid, Titan, Siliziumcarbid sowie SU8 als biokompatibel erwiesen. Dabei wurden vorgeschriebene Tests der ISO 10993 zur Biokompatibilität sowie *in-vivo*-Studien zur Biostabilität durchgeführt [239].

Um ein biokompatibles (vgl. Abschnitt 2.3.1) und biostabiles (vgl. Abschnitt 2.3.2) Implantat zu fertigen, müssen diese Beanspruchungen bedacht werden. Auch für Elektroden, die in Neuroimplantaten die Schnittstelle zwischen der Elektronik und dem Gewebe herstellen, sind diese Anforderungen zu berücksichtigen. Hinzu kommt bei Elektroden noch eine Betrachtung der jeweiligen Anwendung. Es ist zu unterscheiden, ob eine Elektrode zum Messen oder zum Stimulieren neuronaler Aktivität eingesetzt wird. Das jeweilige Einsatzgebiet bestimmt die Anforderungen an die jeweilige Elektrode (vgl. Abschnitt 2.3.3).

---

### 2.3.1 Biokompatibilität

---

Der Begriff der Biokompatibilität umschreibt das Verhalten biologischen Gewebes, das ein eingeführter Fremdkörper verursacht. Im Detail gibt es keine allgemein anerkannte Definition, wobei die Definitionen von Williams für Materialien [240] bzw. komplette Geräte [241] am häufigsten angewendet werden. Daneben gibt es eine Vielzahl weiterer Beschreibungen von Biokompatibilität:

1. Die Eigenschaft eines Materials eine spezifische Aufgabe mit einer angemessenen Reaktion des umliegenden Gewebes zu erfüllen [240].
2. Die Eigenschaft, keine toxischen oder verletzenden Auswirkungen auf das umliegende biologische System zu haben [242]. Diese Definition ist aber nach Williams nicht zu empfehlen, da keine positiven oder gewünschten Effekte mit eingeschlossen sind.
3. Der Vergleich zwischen der hervorgerufenen Reaktion des Gewebes durch ein implantiertes neues Material im Tier und der Reaktion des Gewebes durch anerkannte und etablierte Materialien [*American Society for Testing and Materials*, ASTM F2475]. Auch diese Definition wird von Williams [240] nicht empfohlen, da nur lokale Effekte im Tiermodell evaluiert werden.
4. Biokompatibilität bezieht sich auf die Fähigkeit eines Materials, seine gewünschte Funktion in Bezug auf eine medizinische Therapie zu erfüllen, ohne ungewünschte lokale oder systematische Effekte im Empfänger der Therapie hervorzurufen. Stattdessen soll die am besten geeignete positive Reaktion der Zellen oder des Gewebes hervorgerufen werden, die der speziellen Situation der Therapie am dienlichsten ist [243].
5. Biokompatibilität ist die Fähigkeit einer implantierten Prothese im Körper zu verbleiben, ohne nachteilige Veränderungen am Gewebe zu verursachen [244].

Die Einschränkung all dieser Definitionen oder Beschreibungen ist, dass sie meist lediglich Material beachten, aber nicht gesamte Systeme. Dabei kann die Form, Größe, Beschichtung oder die Materialmischung einen Einfluss auf die Akzeptanz des Systems haben. Biokompatibilität wird deshalb auch in strukturelle Biokompatibilität und Oberflächenbiokompatibilität untergliedert [245, 246] und wurde 2003 von Williams [241] neu definiert als:

*„Die Biokompatibilität eines für lange Zeit implantierbares medizinischen Geräts bezieht sich auf die Fähigkeit dieses Geräts, seine beabsichtigte Funktion zu erfüllen, mit dem gewünschten Grad an Inkorporation des Wirts, ohne ungewünschte lokale oder systematische Effekte in diesem Wirt zu verursachen.“*

Als Norm ist die Biokompatibilität in der Normenreihe DIN EN ISO 10993 festgehalten, die aus mehreren Teilnormen besteht, wie sie in Tabelle 2.2 zusammengefasst sind.

**Tabelle 2.2:** Für die Biokompatibilität relevante Teilnormen der Normenreihe DIN EN ISO 10993.

Teilnorm	Inhalt
ISO 10993-1	Beurteilung und Prüfung im Rahmen eines Risikomanagementverfahrens
ISO 10993-3	Prüfungen auf Gentoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität
ISO 10993-5	Prüfungen auf <i>in-vitro</i> -Zytotoxizität
ISO 10993-9	Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten
ISO 10993-11	Prüfungen auf systemische Toxizität
ISO 10993-20	Prinzipien und Verfahren für die Immuntoxikologische Prüfung

### 2.3.2 Biostabilität

Biostabilität definiert die Eigenschaft eines Materials bzw. Geräts seine physikalischen und chemischen Eigenschaften auch lange Zeit nach Implantation in lebendes Gewebe beizubehalten. Hierbei ist allerdings nicht klar definiert, was eine „lange Zeit“ ist, meist jedoch wird ein Zeitraum von  $\gg 10$  - 15 Jahren als erwartete Einsatzzeit des Implantats gewählt [247–249]. Biostabilität bezieht sich damit auf die relative Stabilität des Materials oder Geräts innerhalb einer physiologischen Umgebung als Funktion der Zeit [250]. Bei Betrachtung der Biostabilität sind unter anderem Wasser bzw. allgemein Flüssigkeitsadsorption und Quellen, Oxidation, Hydrolyse, Versprödung und Bildung von Haarrissen, Verkalkung und Mineralisation, Ausdiffusion des Materials in die Umgebung und Hervorrufen von Entzündungen sowie stete Verkapselung durch umliegendes Gewebe (Abstoßung) zu beachten. Besonders bei metallischen Materialien spielt hierbei die Korrosion eine wichtige Rolle [251], die allgemein in DIN EN ISO 8044 beschrieben ist:

*Korrosion ist die Reaktion eines metallischen Werkstoffes mit seiner Umgebung, die eine messbare Veränderung des Werkstoffes bewirkt und zu einer Beeinträchtigung der Funktion eines metallischen Bauteils oder eines ganzen Systems führen kann. In den meisten Fällen ist die Reaktion elektrochemischer Natur; in einigen Fällen kann sie chemischer oder metallphysikalischer Natur sein.*

Da Biokompatibilität und Biostabilität sehr eng miteinander verknüpft sind, ist auch die Biostabilität in der Norm DIN EN ISO 10993 beschrieben. Einige relevante Teilnormen sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst.

**Tabelle 2.3:** Für die Biostabilität relevante Teilnormen der Normenreihe DIN EN ISO 10993.

Teilnorm	Inhalt
ISO 10993-13	Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Polymeren
ISO 10993-14	Qualitativer und quantitativer Nachweis von keramischen Abbauprodukten
ISO 10993-15	Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen
ISO 10993-16	Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und herauslösbaren Bestandteilen
ISO 10993-17	Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile



---

### 2.3.3 Stimulations- und Messelektroden

---

Obwohl Mess- und Stimulationselektroden eng miteinander verwandt sind, besitzen die jeweiligen Elektroden unterschiedliche anwendungsspezifische Anforderungen. Beispielsweise ist die Ladung, die für eine Stimulation benötigt wird um einige Größenordnungen höher als die Ladung, die bei spontaner neuronaler Aktivität entsteht und gemessen werden soll. Bei Stimulationselektroden ist es daher wichtig, die benötigte Ladung zur Verfügung zu stellen, ohne jedoch der Elektrode oder dem umliegenden Gewebe Schaden zuzufügen [252–254]. Bei Messelektroden spielt dagegen das Rauschen eine viel größere Rolle als bei Stimulationselektroden, da neuronale Signale typischerweise sehr geringe Amplituden aufweisen [255, 256]. Daher sind Stimulationselektroden nicht unbedingt auch für eine Messung gut geeignet und Elektroden sind oftmals nur für ausschließlich eine der Anwendungen optimal einsetzbar.

Die Stabilität des gesamten Geräts, insbesondere aber die Stabilität der Elektroden ist äußerst kritisch, da das Implantat möglichst lange zuverlässig seine Aufgabe im Organismus erfüllen soll. Daher muss jede Elektrode den biologischen, physiologischen Flüssigkeiten, Enzymen und Abwehrzellen des Körpers widerstehen können sowie bei Stimulation gegen Korrosion stabil sein [246]. Alle verwendeten Materialien müssen inert und daher nicht-toxisch sein bzw. durch den Betrieb keine toxischen Nebenprodukte erzeugen bzw. freisetzen. Üblich eingesetzte Materialien sind Platin, Iridium, Wolfram oder rostfreier Stahl als Leiter sowie Silikonelastomere, Polytetrafluorethylen (PTFE) oder Polyimid (PI) als Isolationsmaterialien [246, 257, 258].

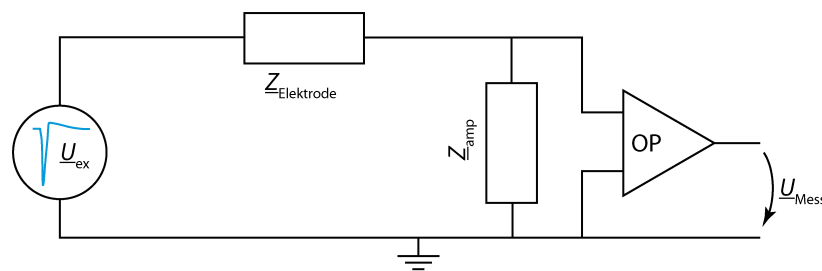
Für Neuroelektroden lassen sich somit folgende Anforderungen festhalten:

- Die verwendeten Materialien, einschließlich die des gesamten Geräts, müssen biokompatibel und biostabil sein. Dies schließt die Forderung nach einer hohen Resistenz gegen Korrosion besonders bei Stimulationselektroden ein.
- Die Elektrode muss stabile elektrochemische Charakteristika aufweisen, wie beispielsweise einen stabilen Impedanz- und Frequenzgang sowie unempfindlich gegen Rauschen bzw. Artefakte sein [259].
- Neuronale Spikeaktivität liegt im Bereich von mehreren kHz während der Frequenzbereich von langsamen Feldpotentialen von 0 bis einigen hundert Hz reicht. Da eine Elektrode sowohl Spikeaktivität als auch Feldpotentiale messen bzw. hervorrufen soll, muss diese für das gesamte neuronale Signalspektrum ausgelegt sein.
- Um eine möglichst gute räumliche Auflösung zu erzielen, sollte die geometrische Fläche der Elektrode klein sein (wenige 10  $\mu\text{m}$ ).
- Stimulationselektroden müssen eine hohe reversible Ladungsinjektion aufweisen um irreversible elektrochemische Effekte an der Grenzfläche zu minimieren [238]. Hierzu soll das verwendete Material möglichst wenig Energie aufnehmen, um einen hohen Spannungsabfall an der Grenzfläche zu vermeiden. Dabei ist die maximale Ladungsinjektionskapazität vom Material und der Geometrie der Elektrode abhängig. Übersteigt die übertragene Ladung diesen Wert, kann es zu Redoxreaktionen an der Grenzfläche und bei metallischen Elektroden zu Korrosion kommen [260].
- Messelektroden sollten ein geringes thermisches Rauschen aufweisen, was durch eine geringe Impedanz erreicht werden kann.

### 3 Theorie von extrazellulären Mikroelektroden

In biologischen Zellen und im extrazellulären, physiologischen Medium wird Ladung durch Ionen übertragen, in elektronischen Systemen erfolgt der Ladungstransport mittels Elektronen. Hauptaufgabe einer Mess- bzw. Stimulationselektrode ist daher die Übertragung der Ladungsträger in die jeweils andere Form. Je nach Anwendung ist es Ziel, die von den Zellen generierten Aktionspotentiale (vgl. Abschnitt 2.1) mittels Elektroden zu messen oder zu stimulieren. Hierbei ist es insbesondere beim Messen wichtig, ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen sowie eine hohe Selektivität zu gewährleisten. Letzteres bedeutet, dass eine einzige Elektrode nur eine möglichst geringe Anzahl von Zellen ansprechen darf und die räumliche Auflösung dadurch möglichst hoch sein sollte. Diese Forderung hat zur Folge, dass planare Elektroden typischerweise in der Größenordnung von Zellkörpern im Bereich einiger  $10\text{ }\mu\text{m}$  realisiert werden und damit eine relativ geringe geometrische Oberfläche von ca.  $2\,000 - 4\,000\text{ }\mu\text{m}^2$  haben [256]. Da die Impedanz einer solchen Mikroelektrode indirekt proportional zu ihrer Oberfläche ist (vgl. Abschnitt 3.5.1), hat dies allerdings auch zur Folge, dass kleine Elektroden eine hohe Impedanz und damit ein hohes thermisches Rauschen aufweisen. Dies wiederum widerspricht dem Ziel, ein möglichst hohes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen und kann unter Umständen dazu führen, dass die zu messenden neuronalen Aktionspotentiale, die mit TiN-Elektroden Amplituden von lediglich einigen 10 bis maximal  $150\text{ }\mu\text{V}$  aufweisen, nicht mehr vom thermischen Rauschen separiert werden können. Eine geringe Impedanz dagegen verringert das Rauschen und erhöht somit das Signal-Rausch-Verhältnis [261, 262].

Aufgrund der geringen Amplituden von Aktionspotentialen muss das gemessene Signal für eine anschließende Verarbeitung und Auswertung verstärkt werden. Die Eingangsimpedanz des Verstärkers  $Z_{\text{amp}}$  bildet dabei mit der Elektrodenimpedanz  $Z_{\text{Elektrode}}$  einen Spannungsteiler (vgl. Abb. 3.1). Bei dieser Schaltungscharakteristik bedeutet eine geringe Elektrodenimpedanz folglich, dass weniger Spannung über der Schnittstelle Elektrode-Elektrolyt und daher mehr Spannung über der Eingangsimpedanz eines Verstärkers abfällt [263, 264].



**Abbildung 3.1:** Spannungsteiler zwischen Elektrodenimpedanz  $Z_{\text{Elektrode}}$  und Eingangsimpedanz  $Z_{\text{amp}}$  des Verstärkers (OP).  $U_{\text{ex}}$  ist das extrazelluläre Aktionspotential,  $U_{\text{Mess}}$  das verstärkte Signal.

Auch im Fall von elektrischer Stimulation, bei der eine definierte elektrische Ladung benötigt wird, um Aktionspotentiale auszulösen, kann eine zu hohe Impedanz besonders bei Strom kontrollierter Stimulation zu unerwünschten Nebeneffekten führen. Durch die Verschiebung der Ausgleichspotentiale an der Elektrode-Elektrolyt Grenzfläche durch externe Stimulation finden Elektronentransferreaktionen an der Elektrode statt, wie beispielsweise die Spaltung von Wasser, einfache Elektronentransfers, die Oxidation des Elektrodenmaterials oder Korrosion (vgl. Reaktionen 3.1 - 3.4) [265, 266]. Je höher die Impedanz an der Grenzfläche Elektrode-Elektrolyt ist, desto weiter

werden die Ausgleichspotentiale der Ionen verschoben und weitere elektrochemische Reaktionen finden statt. Falls die entstehenden Reaktionsprodukte durch Transportmechanismen im Elektrolyten oder weitere Reaktionen nicht mehr an der Grenzfläche für mögliche Rückreaktionen zur Verfügung stehen, handelt es sich um irreversible Reaktionen. Besonders die Zersetzung von Wasser in Wasserstoff und Hydroxidionen ist kritisch, da Hydroxid den pH-Wert des Elektrolyten erhöht und zur irreversiblen Schädigung der Zellen in der Umgebung der Elektrode führen kann. Solche irreversiblen Reaktionen können beispielsweise durch eine niedrige Elektrodenimpedanz und die Wahl geeigneter Stimulationsparameter vermieden werden [256].



Um die geometrische Oberfläche einer Elektrode so klein wie möglich zu gestalten, gleichzeitig aber eine effiziente Funktion durch eine geringe Impedanz zu gewährleisten, kann die elektrochemisch aktive Oberfläche bei gleichbleibender geometrischer Fläche durch eine poröse Beschichtung z. B. durch Platin-schwarz, eine Säulenstruktur der Elektrode z. B. Titan-Nitrid, Gold-Nanosäulen oder durch das Aufbringen von Kohlenstoff-Nanoröhren vergrößert werden [267, 268]. Da auch die Zelladhäsion, d. h. der Abstand zwischen Zellmembran und Elektrode, vom eingesetzten Material und dessen Mikro- und Nanostruktur abhängt (vgl. Abschnitt 2.1.7), wird auch die Qualität der Kopplung von diesen Parametern beeinflusst. Bei guter Adhäsion können Signale eine höhere Amplitude aufweisen und somit besser detektiert werden. Gleichzeitig muss weniger Ladung zur elektrischen Stimulation injiziert werden, wodurch das Risiko von irreversiblen Schäden an Gewebe und Elektrode minimiert wird [269].

Trotz des hohen Stellenwerts der Impedanz wird die Gestalt und Amplitude des von extrazellulären Elektroden gemessenen Aktionspotentials durch den gesamten Signalweg bestimmt, den das Signal von der Zellmembran bis zur Messeinheit zurücklegt [270]. Eine typische Herangehensweise ist daher die Darstellung dieses Signalwegs durch ein elektrisches Ersatzschaltbild, in dem einzelne Komponenten entsprechend verbunden werden [271–273]. Auf diese Weise lässt sich die Funktionsweise einer extrazellulären Elektrode erläutern sowie der Einfluss von Einzelkomponenten auf das Signal studieren (vgl. Abschnitt 5.2), wodurch Verbesserungsstrategien entwickelt oder geprüft werden können. Das in diesem Kapitel vorgestellte grundlegende Modell enthält Komponenten der Zelle selbst, des Zellkulturmediums, der Schnittstelle zwischen Elektrolyt und Elektrode sowie der elektrischen Leiterbahnen, die in den nachfolgenden Abschnitten ausführlich diskutiert werden. Darauf aufbauend wird ein elektrisches Ersatzschaltbild für die gesamte Kopplung zwischen Zelle und Mikroelektrode vorgestellt sowie abschließend das Signal-Rausch-Verhältnis des gesamten Messaufbaus und Verbesserungsstrategien z. B. durch den Einsatz diverser Elektrodenmaterialien diskutiert.

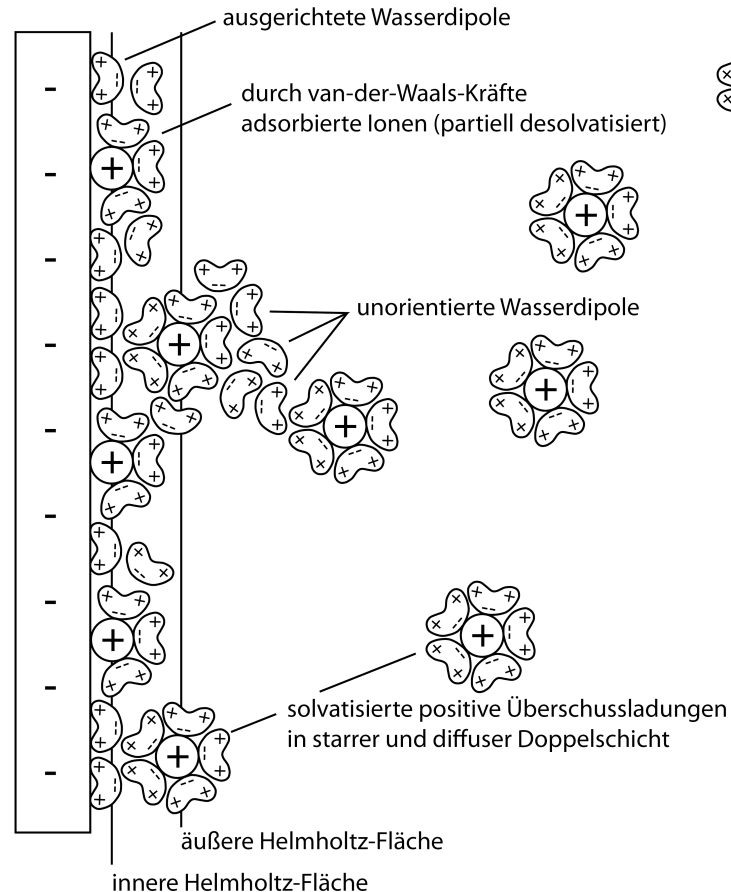
### 3.1 Schnittstelle zwischen Elektrode und Elektrolyt

Wird eine Elektrode in einen Elektrolyten gebracht, d. h. in eine Flüssigkeit, in der Ladung durch Ionen transportiert wird, so finden chemische Prozesse an der Grenzfläche statt, bei denen Elektronen zwischen Elektrode und Elektrolyt ausgetauscht werden. Aufgrund des elektrischen Feldes, das durch diese Ladungsverschiebung entsteht, erreicht dieser Prozess nach kurzer Zeit ein Gleichgewicht, bei dem genauso viele Ladungsträger zur Elektrode wandern wie von ihr abgestoßen werden. Neben diesen Elektronentransferreaktionen bildet sich eine kapazitive Doppelschicht aus, die maßgeblich zu den Eigenschaften der Schnittstelle beiträgt.



### 3.1.1 Kapazitive Doppelschicht

Sowohl die im Elektrolyt befindlichen Ionen als auch die Grenzfläche der Elektrode werden von einer Hydrathülle (Wasserdipolen) umgeben. Befinden sich auf der Elektrode Ladungen, richten sich die Ionen des Elektrolyten aus. Die sich auf diese Weise an der Grenzfläche bildende Schicht von Wasserdipolen und Ionen mit Hydrathülle wird als Helmholtz-Schicht bezeichnet [274, 275] und kann, wie in Abbildung 3.2 dargestellt, weiter in eine innere Helmholtz-Schicht, bzw. innere Helmholtz-Fläche (engl. *inner Helmholtz plane*, IHP) und eine äußere Helmholtz-Fläche (engl. *outer Helmholtz plane*, OHP) unterteilt werden.



**Abbildung 3.2:** Schematische Darstellung der Schnittstelle zwischen einer negativ geladenen Elektrode und einem Elektrolyt. Sowohl die starre Doppelschicht (innere und äußere Helmholtz-Fläche) als auch die diffuse Schicht sind deutlich erkennbar.

Die sich ergebende flächenbezogene Kapazität der Grenzsicht  $C_{\text{Helmholtz}}^*$  kann nach Gleichung 3.5 bestimmt werden.

$$C_{\text{Helmholtz}}^* = \frac{\epsilon_r \epsilon_0}{d_{\text{OHP}}} \quad (3.5)$$

mit

$\epsilon_r$  = Permittivitätszahl des Elektrolyten

$[\epsilon_r] = 1$

$\epsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} \frac{\text{A s}}{\text{V m}}$  = Elektrische Feldkonstante

$[\epsilon_0] = \frac{\text{A s}}{\text{V m}}$

$d_{\text{OHP}}$  = Schichtdicke der äußeren Helmholtz-Fläche

$[d_{\text{OHP}}] = \text{m}$

Neben den bisher berücksichtigten statischen Ionen existieren weitere gelöste Ionen im Elektrolyten, die ebenfalls die kapazitive Grenzfläche beeinflussen. Diese diffuse Schicht wurde zuerst von Gouy [276] und Chapman [277] beschrieben. Später wurde das Gesamtmodell von Stern [278] durch eine Überlagerung der statischen und diffusen Prozesse weiterentwickelt, wodurch sich die Gesamtkapazität der elektrolytischen Doppelschicht (engl. *electric double layer*, EDL) durch eine Reihenschaltung von zwei Einzelkapazitäten  $C_{\text{Helmholtz}}^*$  und  $C_{\text{Gouy}}^*$  ergibt. Die Dicke dieser Doppelschicht ist über die Debye-Länge  $L_D$  nach Gleichung 3.6 definiert und gibt die Entfernung von der Elektrode an, bei der das Potential  $\varphi$  nur noch ca. 36% des Anfangswerts  $\varphi_0$  (exakt  $\varphi_0 \cdot e^{-1}$ ) beträgt [279].

$$L_D = \sqrt{\frac{\epsilon_r \epsilon_0 k T}{2 N_A I_{\text{SE}} q_e^2}} \quad (3.6)$$

mit

$$k = 1,3806488 \cdot 10^{-23} \frac{\text{J}}{\text{K}} = \text{Boltzmann-Konstante}$$

$$[k] = \frac{\text{J}}{\text{K}}$$

$T$  = Temperatur

$$[T] = \text{K}$$

$$N_A = 6,02214129 \cdot 10^{23} \frac{1}{\text{mol}} = \text{Avogadro-Konstante}$$

$$[N_A] = \frac{1}{\text{mol}}$$

$I_{\text{SE}}$  = Ionenstärke des Elektrolyten

$$[I_{\text{SE}}] = \frac{\text{mol}}{\text{m}^3}$$

$q_e = 1,602176565 \cdot 10^{-19} \text{ C} = \text{Elementarladung}$

$$[q_e] = \text{C}$$

Die Debye-Länge  $L_D$  beträgt für die meisten physiologischen Elektrolyten mit einer Konzentration von etwa 0,3 mol/l weniger als 1 nm. Ebenso sind für diese physiologischen Medien die Kapazitäten  $C_{\text{Helmholtz}}^*$  und  $C_{\text{Gouy}}^*$  mit  $C_{\text{Helmholtz}}^* \approx C_{\text{Gouy}}^* \approx 0,14 \text{ pF}/\mu\text{m}^2$  etwa betragsgleich, wodurch sich die Gesamtkapazität der Grenzfläche  $C_{\text{el}}^*$  zu etwa  $0,07 \text{ pF}/\mu\text{m}^2$  ergibt [280]. Unter Berücksichtigung der Elektrodenfläche ergibt sich dadurch schließlich die Kapazität der Elektrode  $C_{\text{el}}$ .

### 3.1.2 Elektronentransferreaktionen

Parallel zur Entstehung der Doppelschicht an der Schnittstelle Elektrode-Elektrolyt laufen Redoxreaktionen ab, die sich nach sehr kurzer Zeit in einem dynamischen Gleichgewicht befinden. In diesem Zustand sind der Strom  $i_{\text{ox}}$ , der durch Oxidationsprozesse entsteht und der Strom  $i_{\text{red}}$ , der durch Reduktionsprozesse entsteht, betragsgleich. Der Betrag der sich in diesem Fall aufhebenden Teilströme wird Austauschstrom  $i_0$  genannt und bestimmt ein Gleichgewichtspotential  $\varphi_0$  an der Schnittstelle Elektrode-Elektrolyt.

Bei Anlegen eines Überpotentials  $\eta = \varphi_0 - \varphi$ , das den Wert des Gleichgewichtspotentials übersteigt, werden weitere Elektronentransferreaktionen, d. h. Oxidations- und Reduktionsprozesse, initiiert [256, 275]. Bei diesen Reaktionen findet ein direkter Austausch von Ladungsträgern statt, was einem Stromfluss durch die Grenzschicht entspricht und durch einen ohmschen Widerstand  $R_{\text{el}}$  modelliert werden kann, der parallel zur Kapazität  $C_{\text{el}}$  geschaltet ist. Dieser sich einstellende Strom ist vom Elektrodenmaterial sowie der Spannung abhängig und wird auf den Austauschstrom  $i_0$  normiert. Häufig werden sowohl Strom als auch Austauschstrom auf die Elektrodenfläche bezogen, wodurch sich die Stromdichte  $j$  und die Austauschstromdichte  $j_0$  ergeben. Allgemein kann die Beziehung zwischen Überpotential  $\eta$  und Stromfluss an der Elektrode über die Butler-Volmer-Formel (Gleichung 3.7) beschrieben werden.

$$i = i_0 \left( e^{\frac{\alpha z F}{R T} \eta} - e^{-\frac{(1-\alpha) z F}{R T} \eta} \right) \quad (3.7)$$

mit

$i$  = Strom

$[i] = \text{A}$

$i_0$  = Austauschstrom

$[i_0] = \text{A}$

$\alpha$  = Durchtritts- oder Symmetriefaktor

$[\alpha] = 1$

$z$  = Wertigkeit der beteiligten Ionen

$[z] = 1$

$F = 96\,485 \frac{\text{C}}{\text{mol}}$  = Faraday-Konstante

$[F] = \frac{\text{C}}{\text{mol}}$

$R = 8,3145 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}$  = Universelle Gaskonstante

$[R] = \frac{\text{J}}{\text{mol K}}$

$T$  = Temperatur

$[T] = \text{K}$

$\eta$  = Überpotential

$[\eta] = \text{V}$

Durch eine Grenzfallbetrachtung kann die Butler-Volmer-Formel für sehr geringe und sehr hohe Überpotentiale vereinfacht werden. Im ersten Fall mit  $|\eta| < 10 \text{ mV}$  sind die Exponenten in Gleichung 3.7 hinreichend klein, sodass eine Taylorreihenentwicklung der Exponentialfunktionen mit  $e^x = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!}$  nach dem zweiten Glied abgebrochen und die Butler-Volmer-Gleichung zu Formel 3.8 vereinfacht werden kann.

$$i = i_0 \frac{z F}{R T} \eta \quad (3.8)$$

Im zweiten Fall  $|\eta| \gg \frac{R T}{z F} (= \frac{25,7}{z} \text{ mV bei } 25^\circ\text{C})$  kann die jeweilige Gegenreaktion vernachlässigt werden. Der kathodische und der anodische Strom ergeben sich nach Gleichungen 3.9, die nach Anwenden des natürlichen Logarithmus auch Tafel-Gleichungen genannt werden.

$$i_{\text{kath}} = i_0 e^{\frac{(1-\alpha) z F}{R T} \eta} \quad i_{\text{an}} = i_0 e^{\frac{\alpha z F}{R T} \eta} \quad (3.9)$$

Somit kann in der Nähe des Gleichgewichts ( $|\varphi - \varphi_0| < 10 \text{ mV}$ ) Gleichung 3.8 angewandt und der lineare Ladungstransferwiderstand  $R_{\text{el}} = \eta/i$  nach Formel 3.10 bestimmt werden.

$$R_{\text{el}} = \frac{\partial \eta}{\partial i} = \frac{R T}{z F i_0} = \frac{E_{\text{th}}}{n_{\text{ion}} i_0} \quad (3.10)$$

mit

$R = N_A k = 8,3145 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}$  = Universelle Gaskonstante

$[R] = \frac{\text{J}}{\text{mol K}}$

$F = N_A q_e = 96\,485 \frac{\text{C}}{\text{mol}}$  = Faraday-Konstante

$[F] = \frac{\text{C}}{\text{mol}}$

$E_{\text{th}} = k T$  = Thermische Energie

$[E_{\text{th}}] = \text{J}$

$n_{\text{ion}}$  = Ladung der beteiligten Ionen

$[n_{\text{ion}}] = \text{C}$

Aus dieser Gleichung ist weiterhin ersichtlich, dass für  $i_0 \rightarrow \infty$  der Ladungstransferwiderstand  $R_{\text{el}}$  gegen null strebt und selbst für hohe Stromdichten nur ein geringes Überpotential  $\eta$  erreicht wird. Dieser Fall wird als ideal nicht-polarisierbare Schnittstelle bezeichnet und ist der Idealfall für die Stimulation von biologischem Gewebe, sofern die an der Grenzfläche ablaufenden Ladungstransferreaktionen reversibel sind [281].

Für  $i_0 \rightarrow 0$  dagegen strebt der Ladungstransferwiderstand  $R_{el}$  gegen  $\infty$ . In diesem Fall verhält sich die Elektrode wie eine verlustfreie Kapazität ohne Elektronentransferreaktionen, die an der Schnittstelle beteiligt sind. Eine solche, als ideal polarisierbar bezeichnete, Konfiguration kann sowohl für das Messen als auch die rein kapazitive Stimulation von Biosignalen verwendet werden [282, 283]. Diese beiden idealen Fälle stellen Grenzwerte dar und sind nicht realisierbar. In einem realen System sind immer sowohl kapazitive als auch ohmsche Komponenten vorhanden, wobei die ein oder andere dominant sein und die Elektrode somit auf eine bestimmte Anwendung optimiert werden kann.

### 3.1.3 Stofftransport

Durch die an der Elektrode stattfindenden Austauschprozesse verarmt der Elektrolyt an der Elektrode und Ionen müssen für weitere Reaktionen aus der Hauptmasse (engl. *bulk*) des Elektrolyten zur Elektrode gelangen, bis das dynamische Gleichgewicht erreicht ist. Dieser Stofftransport kann durch die drei verschiedenen Teilprozesse Migration, Konvektion und Diffusion stattfinden und durch die Nernst-Planck Gleichung (Gleichung 3.11) beschrieben werden [284].

$$i_{lim} = z F \vec{A} \vec{N} = z F \vec{A} \left( \underbrace{-z u_{ion} F c \nabla \varphi}_{Migration} \underbrace{-D \nabla c}_{Diffusion} + \underbrace{c \vec{v}}_{Konvektion} \right) \quad (3.11)$$

mit

$\vec{A}$  = Durchströmte Fläche

$$[\vec{A}] = m^2$$

$\vec{N}$  = Teilchenstromdichte

$$[\vec{N}] = \frac{mol}{s \cdot m^3}$$

$c$  = Konzentration der Ionen

$$[c] = \frac{mol}{m^3}$$

$\varphi$  = Elektrisches Potential in V

$$[\varphi] = \frac{kg \cdot m^2}{A \cdot s^3}$$

$u_{ion}$  = Mobilität der Ionen

$$[u_{ion}] = mol \cdot s$$

$D$  = Diffusionskoeffizient

$$[D] = \frac{m^2}{s}$$

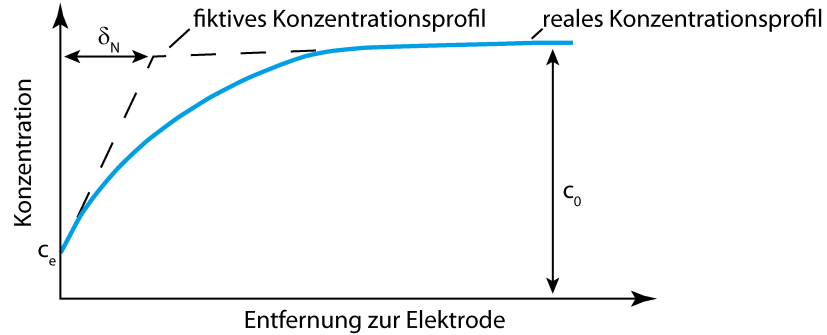
$\vec{v}$  = Ionengeschwindigkeit im bewegten Fluid

$$[\vec{v}] = \frac{m}{s}$$

Konvektion beschreibt den Stofftransport durch Fluidbewegungen, Migration ist der Transport von geladenen Teilchen entlang eines elektrischen Feldes und proportional zum Gradienten dieses Feldes. Diffusion ist der Massetransport entlang eines Konzentrationsgradienten und geschieht mit einer Geschwindigkeit proportional zu diesem Gradienten. Durch die Verarmung des Elektrolyten an der Elektrode entsteht ein solcher Konzentrationsgradient zwischen der Konzentration  $c_e$  an der Elektrode und der Stoffkonzentration im *Bulk*  $c_0$ . Wie vom 1. Fick'schen Gesetz beschrieben, diffundieren Ionen entlang dieses Gradienten zur Doppelschicht an der Elektrode [280]. Außerhalb der Nernstschen Diffusionsschicht, die eine Dicke von  $\delta_N \approx 0,1$  mm aufweist [285, 286] und nach Abbildung 3.3 genähert werden kann, erfolgt der Stofftransport hauptsächlich durch natürliche Konvektion und Migration, wobei die Konvektion meist so stark dominiert, dass die Migration vernachlässigt werden kann [287].

Wird eine zeitlich veränderliche Spannung  $u(t)$  bzw. ein zeitlich veränderlicher Strom  $i(t)$  an der Grenzfläche Elektrode-Elektrolyt betrachtet, müssen alle ablaufenden Prozesse dem aufgezwungenen Wechselfeld folgen und es entstehen Konzentrationsschwingungen, die sich von der Elektrode

ausgehend als gedämpfte Welle in den Elektrolyten ausbreiten. Aufgrund der endlich hohen Diffusionsgeschwindigkeit eilen die Ionen und damit auch die Konzentration dem Wechselfeld mit einer Phasenverschiebung nach. Die sich dadurch ergebende komplexe Konzentrationsimpedanz wird als Warburgimpedanz bezeichnet und muss in Serie zum ohmschen Ladungstransferwiderstand betrachtet werden, da Diffusion und Ladungsaustausch auch praktisch ein serieller Prozess sind.



**Abbildung 3.3:** Nernstsche Diffusionsschicht. Die Dicke der Diffusionsschicht  $\delta_N$  wird durch eine Linearisierung des realen Konzentrationsprofils konstruiert.

Für  $\omega \rightarrow \infty$  können die Ionen dem wechselnden elektrischen Feld nicht mehr folgen und die Warburgimpedanz strebt gegen Null. Dies bedeutet, dass bei hohen Frequenzen keine Konzentrationsunterschiede im Elektrolyten mehr auftreten und die Diffusionsüberspannung verschwindet. Folglich wird der Prozess mit zunehmender Frequenz von der Reaktionsgeschwindigkeit an der Grenzschicht und immer weniger von der Diffusionsgeschwindigkeit dominiert. Der Namensgeber, E. Warburg, bestimmte 1899 bereits eine mathematische Beschreibung dieser Diffusionsimpedanz [288], die heute meist durch Gleichung 3.12 ausgedrückt wird.

$$\underline{Z}_W = \frac{A_W}{\sqrt{\omega}} + \frac{A_W}{j\sqrt{\omega}} \quad (3.12)$$

mit

$$A_W = \text{Warburgkoeffizient} \quad [A_W] = \Omega s^{-0,5} \quad (3.13)$$

Wird der Diffusionsprozess von einer einzigen Ionensorte dominiert, kann diese Impedanz  $\underline{Z}_W$  durch eine Serienschaltung aus einem Widerstand  $R_W$  und einer Kapazität  $C_W$  dargestellt werden. Die flächenbezogenen Werte von  $\underline{Z}_W^*$ ,  $C_W^*$  und  $R_W^*$  können nach Kovacs [289] und Haman [290] mit Gleichung 3.14 bestimmt werden.

$$\underline{Z}_W^* = R_W^* + \frac{1}{j\omega C_W^*} \quad (3.14)$$

mit

$$\begin{aligned} C_W^* &= \frac{z^2 F^2 c_0 \sqrt{2D}}{RT \cdot 2\sqrt{\omega}} & [C_W^*] &= \frac{F}{m^2} \\ R_W^* &= \frac{1}{\omega C_W^*} & [R_W^*] &= \Omega m^2 \\ c_0 &= \text{Grundkonzentration der Ionen im Elektrolyten} & [c_0] &= \frac{\text{mol}}{m^3} \end{aligned}$$

Real- und Imaginärteil der Warburgimpedanz sind betragsgleich, weshalb die Phase konstant  $-45^\circ$  beträgt und die Warburgimpedanz daher ein spezielles Konstant-Phasenelement (engl. *constant*

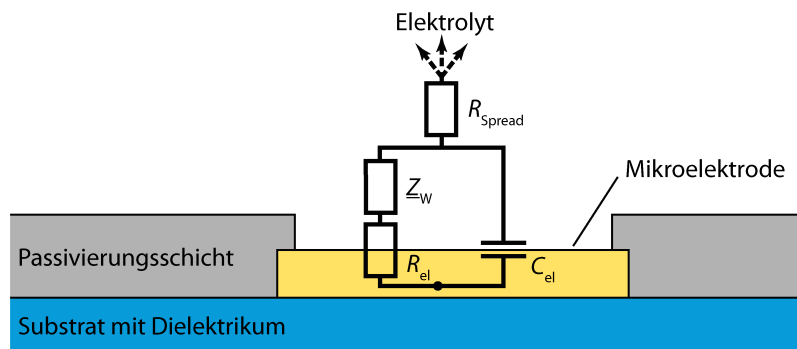
phase element, CPE) darstellt. Laufen die elektrochemischen Prozesse an der Grenzfläche langsam ab, wird der Gesamtprozess durch die Reaktionsgeschwindigkeit begrenzt und der Ladungstransferwiderstand  $R_{el}$  dominiert über die Warburgimpedanz. Wenn die Prozesse dagegen schnell ablaufen, wird der Gesamtprozess durch die Diffusionsrate bestimmt und die Warburgelemente dominieren die Reihenschaltung. Befindet sich eine Elektrode allerdings in einem Elektrolyten, in dem auch Proteine vorhanden sind, so können sich diese an der Grenzfläche ablagern und somit die Reaktionsgeschwindigkeit an der Grenzfläche reduzieren [291]. Aus diesem Grund bestimmt die langsamere Reaktionsgeschwindigkeit den Prozess an der Grenzfläche und die Warburgimpedanz darf in solchen Systemen vernachlässigt werden. Da der Gleichstrom-Stofftransport innerhalb sowie der gesamte Transport außerhalb der Nernstschen Diffusionsschicht nicht vernachlässigt werden kann, wird der Widerstand, den sich im Elektrolyten bewegend Ionen auf ihrem Weg von einem weit entfernten Bezugspunkt erfahren, durch einen seriellen Widerstand  $R_{spread}$  modelliert. Dieser kann durch die Integration von in Serie geschalteten, halbkugelförmigen Widerstandsschalen berechnet werden. Geometrieabhängig lässt sich  $R_{spread}$  nach Formel 3.15 berechnen [289, 292]. Für eine runde Elektrode mit einem Durchmesser von  $30\text{ }\mu\text{m}$  ergibt sich mit einem spezifischen Widerstand des Mediums von  $72\text{ }\Omega\text{ cm}$  ein  $R_{spread} = 6\text{ k}\Omega$  [289, 293, 294].

$$R_{spread, \text{ rund}} = \frac{\rho}{4r} = \frac{\rho \sqrt{\pi}}{4\sqrt{A}} \quad R_{spread, \text{ eckig}} = \frac{\rho \cdot \ln\left(4\frac{l}{b}\right)}{\pi l} \quad (3.15)$$

mit

$\rho$ = Spezifischer Widerstand des Zellkulturmediums	$[\rho] = \Omega\text{ m}$
$r$ = Radius der Elektrode	$[r] = \text{m}$
$A$ = Geometrische Grundfläche	$[A] = \text{m}^2$
$l$ = Länge der Elektrode	$[l] = \text{m}$
$b$ = Breite der Elektrode	$[b] = \text{m}$

Das Ersatzschaltbild der Schnittstelle zwischen Elektrode und Elektrolyt unter Berücksichtigung der Warburgimpedanz ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Im späteren Verlauf wird die Warburgimpedanz allerdings aus den genannten Gründen vernachlässigt.



**Abbildung 3.4:** Ersatzschaltbild für die Schnittstelle zwischen Elektrode und Elektrolyt. Die Kapazität  $C_{el}$  entspricht der Kapazität der elektrolytischen Doppelschicht an der Schnittstelle Elektrode-Elektrolyt, der ohmsche Widerstand  $R_{el}$  repräsentiert den Widerstand der Ladungsträger über die Schnittstelle. Weiter gibt es das Warburgelement  $Z_W$ , das die Frequenzabhängigkeit der Ionendiffusion über die Nernstsche Diffusionsschicht darstellt sowie den Widerstand  $R_{spread}$ , der den Transport der Ionen im Elektrolyten modelliert.

---

## 3.2 Kopplung zwischen Zelle und Elektrode

---

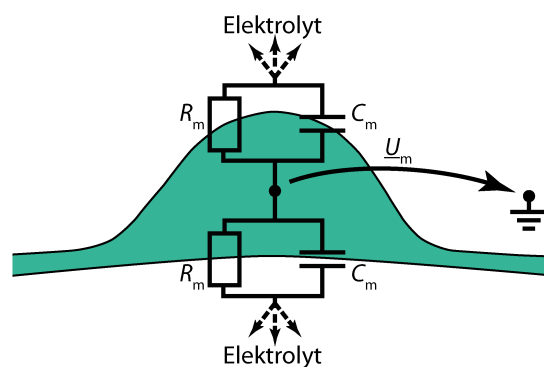
Das Aktionspotential nach Abschnitt 2.1.2 kann zwischen einer Elektrode, die durch die Membran in die Zelle eindringt und einer im extrazellulären Medium befindlichen Referenzelektrode gemessen werden. Diese Methode wird daher auch intrazelluläre Messung genannt. Die gemessene Spannung wird direkt durch die aus der Zelle hinaus bzw. in die Zelle hinein strömenden Ionen verursacht. Eine extrazelluläre Elektrode funktioniert grundlegend verschieden. Nach Kirchhoffs Gesetz ergibt sich, wie von Hodgkin und Huxley postuliert, der Membranstrom aus der Summe der Ionenströme sowie dem Ladungsstrom der Membrankapazität, der wiederum proportional zur Ableitung der Membranspannung ist [295]. Der Nettostrom, d. h. die Summe aller Ionenströme, fließt zwischen Membran und einer weit entfernten, sehr großen Referenzelektrode. Ein Anteil dieses Stroms erzeugt über dem Widerstand des Mediums eine Spannung, die an einer extrazellulären Elektrode detektiert werden kann. Da das extrazelluläre Medium als Bezugspunkt auf ein Potential von 0 V gelegt wird, beträgt das extrazellulär gemessene Ruhepotential ebenfalls 0 V. Sowohl die Messelektrode in der Nähe der Zelle als auch die Referenzelektrode befinden sich in diesem Zustand auf dem selben Potential. Daraus ist ersichtlich, dass das biologische Ruhepotential einer Zelle mit Hilfe einer extrazellulären Messmethode nicht erfasst werden kann.

---

### 3.2.1 Modellierung der Zellmembran

---

Ähnlich wie die Kopplung zwischen Elektrode und Elektrolyt kann auch die Zellmembran durch eine Parallelschaltung aus einem ohmschen Widerstand  $R_m$  und einer Kapazität  $C_m$  wie in Abbildung 3.5 dargestellt werden. Der Widerstand simuliert die Summe der Ionenströme durch die Kanäle der Zellmembran, die Kapazität die Ladungstrennung über der Membran (vgl. Abschnitte 2.1.1 und 2.1.3). Auch an dieser Grenzfläche entsteht eine starre und diffuse Doppelschicht, deren Ladungstrennung durch eine weitere Kapazität  $C_{hd}$  dargestellt werden kann oder direkt in  $C_m$  berücksichtigt wird.



**Abbildung 3.5:** Ersatzschaltbild der Zellmembran. Wie durch die Theorie von Hodgkin und Huxley erklärt, kann die Zellmembran durch eine RC-Parallelschaltung aus  $R_m$  und  $C_m$  dargestellt werden (vgl. Abb. 2.2).

---

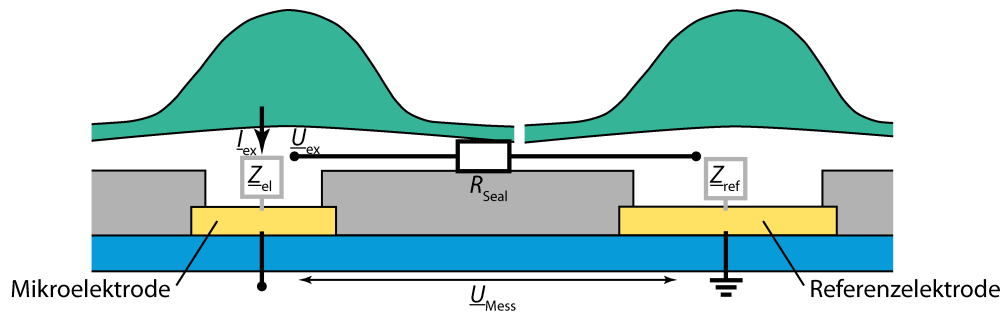
### 3.2.2 Kopplungswiderstand Zelle - Elektrode

---

Der Widerstand, den die Ionenströme zwischen Membran und Referenzelektrode erfahren, wird, wie in Abbildung 3.6 dargestellt, durch den Widerstand  $R_{seal}$  modelliert [51, 296]. Ist die Kopplung zwischen Zelle und Elektrode schwach, so treten starke Verlustströme auf, da die Ionen in alle Richtungen ins Medium abfließen können. Ist die Zelle allerdings stark an die Elektrode gekoppelt, ist



$R_{\text{seal}}$  sehr groß und nahezu 100% der Ströme tragen zu einer extrazellulär messbaren Spannung bei. Dieser Widerstand ist für die gemessene Signalamplitude von sehr großer Bedeutung. Ein kleiner Widerstand von ca. 100 k $\Omega$  führt zu sehr geringen Signalamplituden (einige 10  $\mu\text{V}$ ). Ein hoher Widerstand von ca. 100 M $\Omega$  führt dagegen zu Signalamplituden von einigen 10 mV [272]. Obwohl die exakte Beschreibung der extrazellulär messbaren Potentialform durchaus komplex ist, besitzt der Widerstand  $R_{\text{seal}}$  auch hierbei einen sehr großen Einfluss. In Simulationen zeigten unter anderen Grattarola und Martionia [271] sowie Connolly et al. [297], dass das extrazelluläre Potential proportional zu einer zeitlichen Ableitung des Membranpotentials ist, wobei die Ordnung der Ableitung von der Qualität der Kopplung und damit von  $R_{\text{seal}}$  abhängig ist.



**Abbildung 3.6:** Schematische Darstellung der messbaren, extrazellulären Spannung an einer Mikroelektrode. Der Ionenstrom  $I_{\text{ex}}$  verursacht eine Spannung  $U_{\text{ex}}$  über  $R_{\text{seal}}$ , der schließlich zwischen der extrazellulären Messelektrode mit der Impedanz  $Z_{\text{el}}$  und einer Referenzelektrode mit der Impedanz  $Z_{\text{ref}}$  als  $U_{\text{Mess}}$  gemessen werden kann.

Im Detail wird in einigen Publikationen eine Proportionalität zur zweiten zeitlichen Ableitung postuliert [298–300], in den meisten Fällen jedoch eine Proportionalität zur ersten zeitlichen Ableitung [69, 270, 299]. Diese Unterschiede kommen scheinbar aus einer Betrachtung des statischen bzw. des sich ausbreitenden Aktionspotentials [301], werden aber derzeit noch kontrovers diskutiert. Aus einer Proportionalität zur ersten Ableitung folgt sofort, dass die Halbwertsbreite eines intrazellulären Signals dem Abstand von im extrazellulären Signal ersichtlichen Extrempunkten entspricht [302, 303]. Durch die vorgegebene Stromrichtung der Ionen ist der intrazelluläre Membranstrom dem extrazellulären Membranstrom entgegengerichtet und die Ableitung wird somit noch an der Zeitachse gespiegelt [304–307].

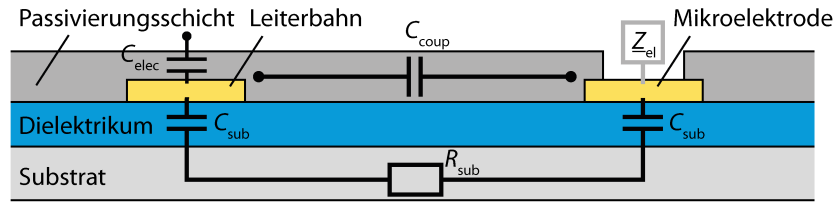
Ebenso kann die Signalform je nach Position der Zelle zur Elektrode variieren [308, 309]. Neben dem Sealwiderstand trägt hierzu auch eine unterschiedliche Ionenkanalkonzentration in den verschiedenen Zellbereichen bei, da diese entscheiden, ob an der jeweiligen Stelle mehr Strom in die Zelle hinein oder aus der Zelle heraus fließt [310]. Dabei macht die Tatsache, dass Ionenkanäle auf der Membran diffundieren können [311, 312], diese Kopplung noch einmal komplexer und unter Umständen für jede Zelle individuell. Neben den bereits erwähnten Parametern muss schließlich auch der Zelltyp an sich berücksichtigt werden. Grundsätzlich gibt es schnell-spikende und normal-spikende Neurone [303, 313, 314], was auf eine unterschiedliche Verteilung von Ionenkanälen in der Membran zurückzuführen ist [315, 316]. Durch diese Unterschiede im Zelltyp bedingt kann folglich auch die Spikeform variieren, die von einer extrazellulären Elektrode detektiert wird.

### 3.3 Modellierung der Leiterbahnen

Mikroelektroden werden auf einem Substrat wie beispielsweise Glas, oxidiertem Silizium ( $\text{SiO}_2$ ) oder Polyimid strukturiert und über Leiterbahnen mit externer Elektronik verbunden, beispielsweise einem Verstärker oder einem Stimulationsgenerator. Die Leiterbahnen sind wiederum mit



einer Passivierungsschicht (z. B.  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Si}_3\text{N}_4$ , Oxid-Nitrid-Oxid Schicht, Polyimid oder SU-8) vom Zellkulturmedium isoliert. Neben dem ohmschen Widerstand der Leiterbahnen können zwischen den einzelnen Strukturen auch parasitäre Kopplungen vorhanden sein, wie es in Abbildung 3.7 dargestellt ist.



**Abbildung 3.7:** Schematische Darstellung einer Leiterbahn (links) und einer Mikroelektrode (rechts) mit den parasitären Elementen  $C_{elec}$ ,  $C_{coup}$ ,  $C_{sub}$  und  $R_{sub}$ .

Der Widerstand einer Leiterbahn  $R_{met}$  lässt sich mit dem spezifischen Widerstand des Leiterbahnmaterials  $\rho$ , der Leiterbahnlänge  $l$  und der Querschnittsfläche  $A$  zu  $R_{met} = \rho l / A$  berechnen. Einige spezifische Widerstände von üblicherweise verwendeten Materialien sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Hinzu kommen mögliche Kontaktwiderstände der Leiterbahnen zur Peripherie. Beide Widerstandsanteile sind mindestens eine Größenordnung geringer als die Impedanz der Schnittstelle Elektrode-Elektrolyt oder als der Elektrolytwiderstand und haben daher nur einen mäßigen Einfluss auf die Gesamtimpedanz.

**Tabelle 3.1:** Spezifische Widerstände typischer Leiterbahnmaterialien.

Material	Widerstand in $\Omega \text{ cm}$ bei $20^\circ\text{C}$
Gold (Au)	$2,24 \cdot 10^{-6}$ [317]
Platin (Pt)	$10,60 \cdot 10^{-6}$ [317]
Platin/Iridium (Pt/Ir)	$18,95 \cdot 10^{-6}$ [318, 319]
Titan (Ti)	$41,80 \cdot 10^{-6}$ [320]
Indiumzinnoxid (engl. Indium Tin Oxide, ITO)	$200,00 \cdot 10^{-6}$ [321]
Poly-Si ( $\text{POCl}_3$ dotiert)	$635,00 \cdot 10^{-6}$ [322, 323]

Ferner gibt es parasitäre, kapazitive Kopplungen zwischen den isolierten Leiterbahnen und dem über die Referenzelektrode auf ein Potential von 0 V gelegten Elektrolyten  $C_{elec}$ , zwischen einzelnen Leiterbahnen  $C_{coup}$  sowie zwischen den Leiterbahnen und dem Substrat  $C_{sub}$ . Die Koppelkapazität über das Substrat  $C_{sub}$  kann nach Formel 3.16 von Sakurai und Tamaru [324] berechnet werden.

$$C_{sub} = \frac{1,15\epsilon_0\epsilon_r L b}{d} + 2,8\epsilon_0\epsilon_r L \left(\frac{h}{d}\right)^{0,222} \quad (3.16)$$

mit

$L$  = Länge der Leiterbahn  $[L] = \text{m}$

$b$  = Breite der Leiterbahn  $[b] = \text{m}$

$d$  = Dicke des Dielektrikums bzw. der Passivierungsschicht  $[d] = \text{m}$

$h$  = Höhe der Leiterbahn  $[h] = \text{m}$

$C_{sub}$  entfällt vollständig bzw. kann vernachlässigt werden, wenn das Substrat selbst ein Isolator oder Halbleiter ist. Andernfalls führt diese Kapazität zu einer Reduktion des gemessenen Signals,

falls das Substrat mit Masse verbunden ist oder zu einer Kopplung zwischen den Leiterbahnen über  $R_{\text{sub}}$ . Die Kapazität zwischen zwei Leiterbahnen kann ebenfalls über eine Formel von Sakurai und Tamaru [324] berechnet werden.

$$C_{\text{coup}} = 2\epsilon_0\epsilon_r L \left(\frac{a_{\text{el}}}{d}\right)^{-1,34} \left\langle 0,03\left(\frac{b}{d}\right) + 0,83\left(\frac{h}{d}\right) - 0,07\left(\frac{h}{d}\right)^{0,222} \right\rangle \quad (3.17)$$

mit

$a_{\text{el}}$  = Abstand zwischen zwei Leiterbahnen

$[a_{\text{el}}] = \text{m}$

Wichtiger Parameter ist hierbei die Dielektrizitätszahl des zur Isolation der Leiterbahnen eingesetzten Materials. Die Eigenschaften von einigen verbreiteten Materialien, wie beispielsweise die Dielektrizitätszahl und die Durchschlagsfestigkeit, sind in Tabelle 3.2 gegenübergestellt. Siliziumdioxid- und Siliziumnitridschichten werden über chemische oder physikalische Gasphasenabscheidung hergestellt, die beiden Polyimide PI2611 und PI2574 sowie der Photolack SU-8 3005 werden aufgeschleudert und in Temperschritten polymerisiert bzw. gehärtet.

**Tabelle 3.2:** Dielektrische und mechanische Eigenschaften typischer Isolationsmaterialien [325–329].

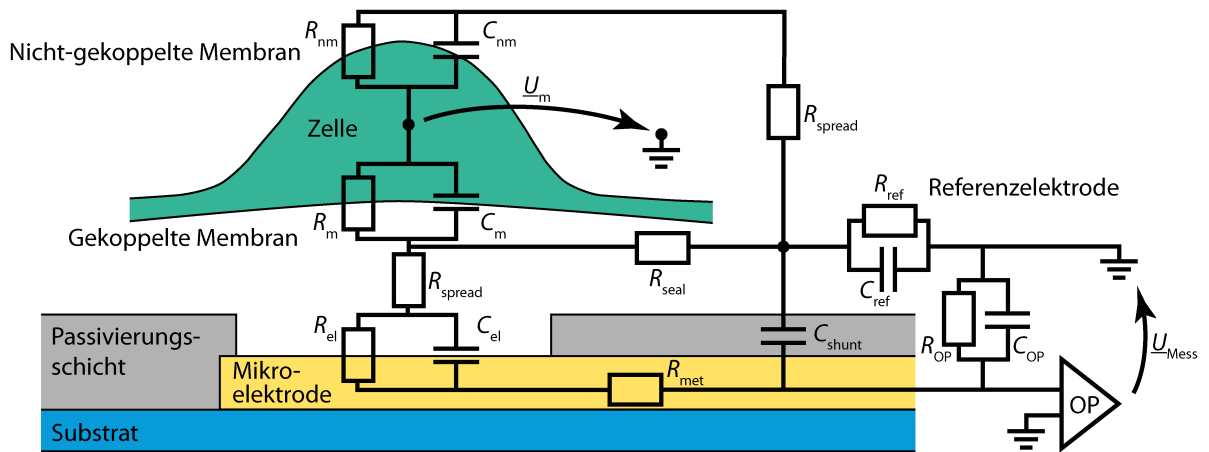
	SiO <sub>2</sub>	Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	PI2574	PI2611	SU-8 3005
Zugfestigkeit in MPa	50-140	640	130	350	73
E-Modul in GPa	70	200	2,5	8,5	2
Bruchdehnung in %	-	-	10	25	4,8
Wärmeausdehnungskoeffizient in ppm	0,5	3	40	3	52
Dielektrizitätszahl $\epsilon_r$ bei 1 kHz, 50% Luftfeuchtigkeit	3,9	7,4	3,3	2,9	3,28 (bei 1 GHz)
Durchschlagsfestigkeit in MV/cm	6	8	2	2	1,15
Spezifischer Durchgangswiderstand in $\Omega \text{ cm}$	$10^{16}$	$10^{16}$	$10^{16}$	$10^{16}$	$10^{16}$
Glasübergangstemperatur in °C	-	-	$\geq 320$	$\geq 400$	$\geq 200$
Haftung			selbsthaftend	nicht selbsthaftend	selbsthaftend
Aushärtetemperatur in °C	-	-	200	350	(175) PEB

Bei typischen Werten der Leiterbahndicke von 200 nm, einer Leiterbahnbreite von 10  $\mu\text{m}$  und einem Abstand von 50  $\mu\text{m}$  zwischen zwei Leiterbahnen sowie einer Passivierungsschicht aus SiO<sub>2</sub> von 500 nm ergibt sich ein Kapazitätsbelag bezogen auf die Länge der Leiterbahn von lediglich 126,24 fF/m. Dies bedeutet, dass auch  $C_{\text{coup}}$  vernachlässigt werden kann, wodurch nur noch  $C_{\text{elec}}$  zu berücksichtigen ist. Diese Kapazität kann über Formel 3.16 berechnet werden, indem die Dicke  $d$  des Dielektrikums durch die Dicke der Passivierungsschicht ersetzt wird. Diese parasitäre Kapazität führt zur Abschwächung des Signals wenn das Zellkulturmedium auf einem Potential von 0V liegt und kann ähnlich wie  $C_{\text{sub}}$  über das Medium zur Kopplung zwischen den Leiterbahnen führen.

Die parasitären Kapazitäten werden von nun an als  $C_{\text{shunt}}$  zusammengefasst, wobei  $C_{\text{shunt}} \approx C_{\text{elec}}$  und im Bereich von 5 - 15 pF liegt. Im Ersatzschaltbild wird  $C_{\text{shunt}}$  in einer Parallelschaltung zur Schnittstelle Elektrode-Elektrolyt berücksichtigt (vgl. Abb. 3.8). Allgemein sollte die relative Dielektrizitätszahl des Passivierungsmaterials klein sein, damit die kapazitive Kopplung zwischen Elektrolyt und Leiterbahn ebenso möglichst gering ist [330].

### 3.4 Vollständiges Ersatzschaltbild

Werden all die bisher diskutierten Elemente entsprechend zusammengefasst, so ergibt sich das in Abbildung 3.8 dargestellte Ersatzschaltbild für die Kopplung zwischen einer extrazellulären Elektrode und einer Zelle. Ein solches Ersatzschaltbild wird aufgrund der Annahme, dass das Aktionspotential aus einer punktförmigen Quelle rührt und sich dabei nur durch die Membran und nicht lateral ausbreitet, *Point-Contact-Modell* genannt [331, 332]. Als Bezugspotential für die Messung wird eine Referenzelektrode verwendet, die im Ersatzschaltbild durch eine Parallelschaltung aus  $R_{\text{ref}}$  und  $C_{\text{ref}}$  dargestellt ist. Das Signal wird mittels Operationsverstärker, dessen Eingangsimpedanz  $Z_{\text{amp}}$  beträgt, verstärkt und als  $U_{\text{Mess}}$  dargestellt.



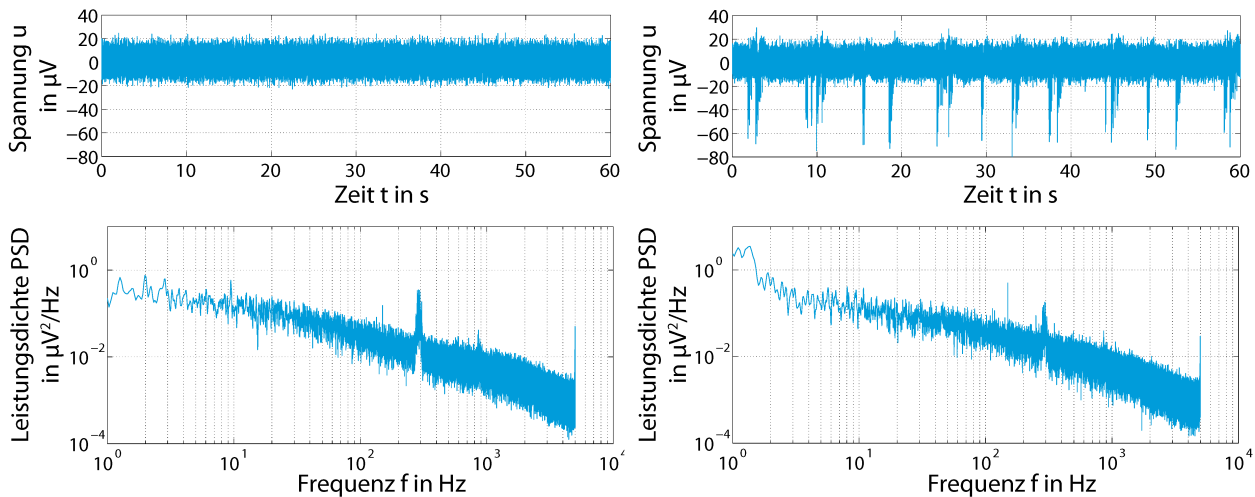
**Abbildung 3.8:** Vollständiges Ersatzschaltbild der Kopplung zwischen einer Mikroelektrode und einer Zelle (nicht maßstabsgetreu). Die eingesetzte Referenzelektrode wird durch eine Parallelschaltung aus  $R_{\text{ref}}$  und  $C_{\text{ref}}$  dargestellt.  $Z_{\text{amp}}$  ist die Eingangsimpedanz des verwendeten Verstärkers OP. Nur die in der Nähe der Elektrode befindlichen Membranabschnitte tragen zur Kopplung bei, Ionenströme von anderen, ungekoppelten Segmenten mit  $R_{\text{nm}}$  und  $C_{\text{nm}}$  fließen nicht nutzbar ab. Alle weiteren Elemente wurden in den vorherigen Abschnitten ausführlich vorgestellt.

Die verlustbehaftete Doppelschichtkapazität  $C_{\text{el}}$  wird häufig durch ein Konstant-Phasenelement mit  $1/Z_{\text{CPE}} = Q(j\omega)^n$  ersetzt [74, 333, 334]. Ein Konstant-Phasenelement besitzt eine Phase von  $-(90n)^\circ$  mit  $n$  von 0 bis 1. Für  $n = 1$  beschreibt das Element einen idealen Kondensator, für  $n = 0$  einen rein ohmschen Widerstand und für  $n = 0,5$  eine Warburgimpedanz. Der Exponent  $n$  des CPEs ist ein Maß für die Rauheit der Oberfläche [335–338]. Ist diese vollkommen glatt, gilt, dass die geometrische Oberfläche gleich der aktiven Oberfläche ist, woraus  $n = 1$  folgt. Wenn die Oberfläche dagegen rauer ist, wird  $n$  reduziert [339–342]. Die wichtigsten Parameter, welche die Qualität der Kopplung zwischen Zelle und Elektrode beeinflussen, sind nach Buitengeweg [343]  $R_{\text{seal}}$ ,  $C_{\text{shunt}}$  sowie die beiden CPE-Parameter  $Q$  und  $n$ .

### 3.5 Rauschen

Ein wichtiger Parameter, um die Qualität der Kopplung zwischen Elektrode und Zelle zu quantifizieren, ist das Signal-Rausch-Verhältnis (engl. *signal-to-noise ratio*, SNR). Ein hoher Signal-Rausch-Abstand ist insbesondere beim Messen von Aktionspotentialen erstrebenswert, um die Signalauswertung und -analyse so robust wie möglich zu gestalten. Dieser kann zum einen durch eine Erhöhung der Signalamplitude zum anderen durch eine Reduktion des Rauschens vergrößert werden.

Die Signalamplitude kann durch eine bessere Adhäsion, d. h. durch einen großen Seal-Widerstand  $R_{\text{seal}}$ , erhöht werden, sodass ein größerer Anteil des Ionenstroms eine Spannung an der Elektrode erzeugt (vgl. Abschnitt 5.2). Das Rauschen hat zwar mehrere Quellen, die in Abschnitt 3.5.1 vorgestellt werden, jedoch kann nicht auf alle Rauschquellen Einfluss genommen werden. Als Summe ergibt sich ein Rauschspektrum, das in Abbildung 3.9 links ohne und rechts mit überlagerter neuronaler Aktivität dargestellt ist. Es ist zu erkennen, dass es sich beim Gesamtrauschen um ein  $1/f$ -Rauschen handelt. Die Präsenz von Aktionspotentialen hat auf die Gestalt des Spektrums keinen signifikanten Einfluss.



**Abbildung 3.9:** Leistungsspektrum eines gemessenen Signals mit (links) und ohne (rechts) Aktionspotentiale. Das Spektrum wurde nach der Methode von Welch geschätzt [344]. Insgesamt wurde das Signal in 8 Bartlett-Fenster unterteilt und das Spektrum mit einem Überlapp von 50% berechnet.

### 3.5.1 Rauschquellen

Die verschiedenen Rauschquellen im System können intrinsische und extrinsische Ursachen haben. Intrinsische Rauschquellen sind jene, die aus dem Elektrodenmaterial und dem physikalischen Aufbau resultieren. Extrinsisches Rauschen dagegen wird von externen Quellen erzeugt und in die Elektrode gekoppelt [345].

Als Beispiele für intrinsisches Rauschen können genannt werden:

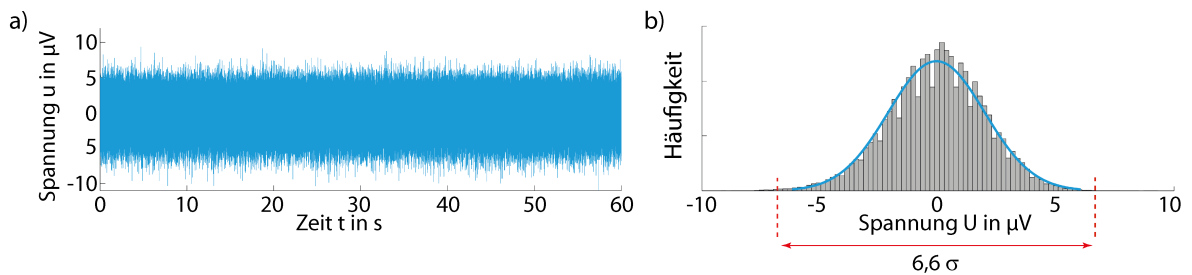
- Elektrochemisch induziertes Rauschen von der Elektrode-Elektrolyt-Schnittstelle. Die Rauschamplitude hängt vom Elektrodenmaterial, der Größe und der Oberflächenbeschaffenheit der Elektrode sowie vom Elektrolyten ab. Dieses Rauschen kann als thermisches Rauschen modelliert werden [291].
- Zufällige Schwankungen und Instabilität des Elektroden Halb-Zellen Potentials durch Kontaminationen im Elektrolyten oder leichte Unregelmäßigkeiten im Elektrodenmaterial.
- Thermisches Rauschen durch zufällige Bewegung der Ladungsträger. Dieses Rauschen ist normalverteilt und kann nach Johnson und Nyquist berechnet werden [346, 347].
- Frequenzabhängiges  $1/f$ -Rauschen durch stochastische Schwankungen des Leiterbahn- und Elektrolytwiderstands. Dieses sogenannte „rosa“ Rauschen dominiert bei niedrigen Frequenzen und wird bei höheren durch „weißes“, thermisches Rauschen überlagert.

Als Beispiele für extrinsisches Rauschen können genannt werden:

- Netzrauschen (50 Hz) bzw. elektromagnetische Artefakte. Dieses Rauschen kann durch einen entsprechenden instrumentellen Aufbau reduziert werden, wird allerdings bei hohen Elektrodenimpedanzen kritischer.
- Biologisches Hintergrundrauschen von anderen Zellen. Dieses Rauschen kann durch den Einsatz hochselektiver Elektroden, d. h. Elektroden mit geringer geometrischer Fläche, weitestgehend reduziert werden.

Die dominantesten Rauschquellen sind biologisches Rauschen, thermisches Elektroden- und 1/f-Rauschen sowie Rauschen der verwendeten Verstärkerelektronik [264]. Das biologische Hintergrundrauschen kann kaum berechnet werden und hängt von der Elektrodengröße und der Nähe zu aktiven Neuronen ab. Dieser Rauschanteil kann bis zu dreimal höher sein als das Elektrodenrauschen und eine Rauschspannung von  $U_{\text{bio,rms}} = 32 \mu\text{V}$  induzieren [264]. Werden allerdings Elektroden eingesetzt, die in der Größenordnung der Zellen selbst liegen, kann das biologische Rauschen vernachlässigt werden.

Das Rauschen des in dieser Arbeit verwendeten Verstärkers (MEA1060-inv, Multichannel Systems GmbH, Reutlingen) beträgt  $15 \text{ nV rms}/\sqrt{\text{Hz}}$ , bei einer Bandbreite von 3 kHz ergibt dies ein effektives Rauschen von ca. 800 nV [348]. Unter der Annahme, dass die Amplitude des Verstärkerrauschens im Zeitbereich normalverteilt ist, kann das rms-Rauschen über einfache Multiplikation in ein peak-peak-Rauschen  $U_{\text{pp}}$  umgerechnet werden. Für die Normalverteilung gilt allgemein, dass 99,7% aller Werte im Intervall  $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$  und 99,9% aller Werte im Intervall  $[\mu - 3,3\sigma, \mu + 3,3\sigma]$  liegen. Wird daher das rms-Rauschen mit einem Faktor von 6 multipliziert, liegen 99,7% aller Amplituden in dem sich ergebenden Intervall. Wird ein Faktor von 6,6 verwendet, sind dies sogar 99,9% aller Werte, wie es in Abbildung 3.10 beispielhaft dargestellt ist. Durch eine Multiplikation mit 6,6 ergibt sich mit dem verwendeten Verstärker demnach ein peak-peak-Verstärkerrauschen von etwa 5,4  $\mu\text{V}$ .



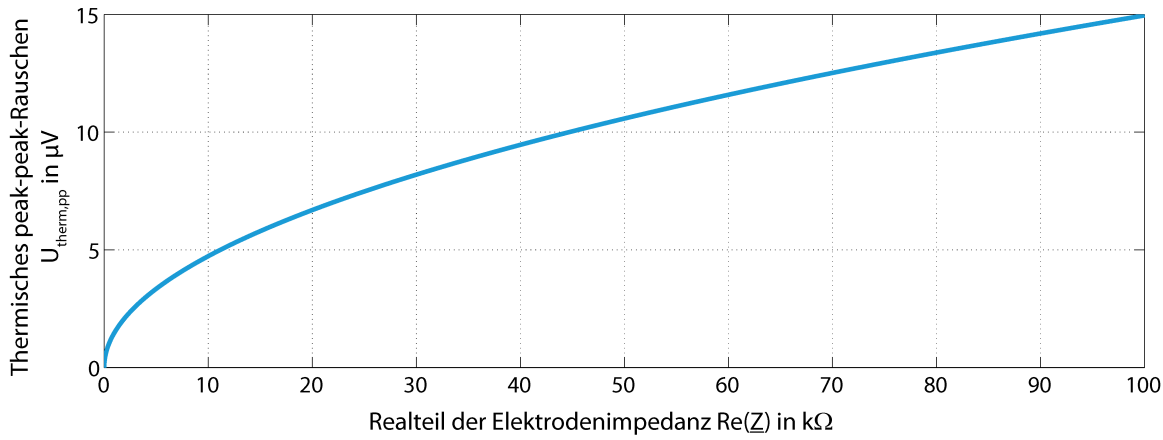
**Abbildung 3.10:** Umrechnung von rms- zu peak-peak-Rauschen bei normalverteiltm Rauschen. Die Amplitudenverteilung des Rauschens (a) ergibt eine Normalverteilung (b). Das dargestellte Rauschen ist bereits eine Überlagerung der verschiedenen Rauschquellen und dient hierbei lediglich als Beispiel zur Umrechnung von rms- zu peak-peak-Rauschen. Wird die Standardabweichung dieser Verteilung mit dem Faktor 6,6 multipliziert, so liegen insgesamt 99,9% aller Amplituden in diesem Intervall.

Der Effektivwert des thermischen Rauschens kann nach Johnson/Nyquist (Formel 3.18) bestimmt werden. Das peak-peak-Rauschen wird analog zum Verstärkerrauschen über eine Multiplikation mit Faktor 6,6 berechnet.

$$U_{\text{therm,rms}} = \sqrt{4kT \operatorname{Re}(Z(f))\Delta f} \quad (3.18)$$

$$U_{\text{therm,pp}} = 6,6 \cdot U_{\text{therm,rms}}$$

Bei einer konstanten Umgebungstemperatur und fester Bandbreite der Messung kann das Rauschen einzig durch eine Reduktion des Realteils der Elektrodenimpedanz verringert werden, wie es in Abbildung 3.11 dargestellt ist.



**Abbildung 3.11:** Thermisches Rauschen in Abhängigkeit des Widerstands berechnet nach Gleichung 3.18 mit  $T = 37^\circ\text{C} = 310\text{ K}$  und  $\Delta f = 3000\text{ Hz}$ .

Die Impedanz eines ohmschen Widerstands berechnet sich nach  $R = \frac{\rho l}{A} = \frac{R^*}{A}$  und die eines Kondensators nach  $C = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} = C^* A$ . Die Impedanz der Grenzfläche Elektrode-Elektrolyt ergibt sich daher bei Vernachlässigung des Warburgelements zu einer einfachen RC-Parallelschaltung, deren Impedanz nach Gleichung 3.19 bestimmt werden kann.

$$\begin{aligned} \underline{Z} &= \frac{R_{\text{el}}}{1 + j\omega R_{\text{el}} C_{\text{el}}} \\ &= \frac{R_{\text{el}} - j\omega R_{\text{el}}^2 C_{\text{el}}}{1 + \omega^2 R_{\text{el}}^2 C_{\text{el}}^2} \\ &= \frac{1}{A} \frac{R_{\text{el}}^* - j\omega R_{\text{el}}^{*2} C_{\text{el}}^*}{1 + \omega^2 R_{\text{el}}^{*2} C_{\text{el}}^{*2}} \end{aligned} \quad (3.19)$$

mit

$$\begin{aligned} R^* &= RA = \rho l & [R^*] &= \Omega\text{m}^2 \\ C^* &= \frac{C}{A} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r}{d} & [C^*] &= \frac{\text{F}}{\text{m}^2} \end{aligned}$$

Der Betrag  $|\underline{Z}| = Z$  ergibt sich somit zu

$$Z = \frac{1}{A} \frac{R_{\text{el}}^*}{\sqrt{1 + \omega^2 R_{\text{el}}^{*2} C_{\text{el}}^{*2}}} \quad (3.20)$$

Real- und Imaginärteil ergeben sich zu

$$|\text{Re}(\underline{Z})| = \frac{1}{A} \frac{R_{\text{el}}^*}{1 + \omega^2 R_{\text{el}}^{*2} C_{\text{el}}^{*2}} \quad |\text{Im}(\underline{Z})| = \frac{1}{A} \frac{-j\omega R_{\text{el}}^{*2} C_{\text{el}}^*}{1 + \omega^2 R_{\text{el}}^{*2} C_{\text{el}}^{*2}} \quad (3.21)$$

Hieraus wird ersichtlich, dass die Impedanz indirekt proportional zur Fläche  $A$  ist und mit steigender Frequenz  $\omega$  absinkt, wobei zur Betrachtung des thermischen Rauschens der Realteil der Impedanz maßgeblich ist.

---

Aus diesen Beobachtungen lässt sich folgende Strategie zur Rauschreduktion herleiten:

- Elektroden mit möglichst kleinen geometrischen Abmessungen verwenden, um die Selektivität zu erhöhen und damit das biologische Hintergrundrauschen zu reduzieren.
- Elektroden mit möglichst hoher elektrochemisch aktiver Oberfläche einsetzen, um das thermische Rauschen zu minimieren.
- Verstärker mit möglichst geringem Grundrauschen in der verwendeten Bandbreite und hohem Eingangswiderstand verwenden, um das Verstärkerrauschen zu minimieren und das nutzbare Signal am Verstärker zu maximieren.

---

### 3.5.2 Definition des Signal-Rausch-Verhältnisses

---

Das Signal-Rausch-Verhältnis ist üblicherweise durch das Verhältnis der Signalleistung zur Rauschleistung definiert.

$$SNR = \frac{P_{\text{Signal}}}{P_{\text{Rauschen}}} \quad (3.22)$$

SNR-Definitionen verlangen im allgemeinen stationäre Signale, d. h. Signale, deren statistische Eigenschaften über die Zeit konstant sind. Biologische Signale sind allerdings im allgemeinen nicht stationär, weshalb diese Definitionen nicht sinnvoll sind. So lassen sich in der Literatur verschiedene Definitionen für das Signal-Rausch-Verhältnis in biologischen Systemen finden. Für medizinische Anwendungen wird oft eine Definition aus der medizinischen Bildgebung nach Gleichung 3.23 verwendet, bei der die Signalamplitude und die Standardabweichung des Grundrauschens eingesetzt werden [349, 350].

$$SNR = \frac{U_{\text{peak,Signal}}}{\sigma_{\text{Rauschen}}} \quad (3.23)$$

Ein Nachteil dieser Definition ist, dass nur eine Spannung, nicht aber eine Leistung verwendet wird. Aus diesem Grund wird im Folgenden das Signal-Rausch-Verhältnis nach Gleichungen 3.24 definiert [351].

$$SNR = \left( \frac{U_{\text{peak,Signal}}}{\sigma_{\text{Rauschen}}} \right)^2 \quad SNR_{\text{dB}} = 10 \log_{10} \left( \frac{U_{\text{peak,Signal}}}{\sigma_{\text{Rauschen}}} \right)^2 \quad (3.24)$$

Die Verwendung der Standardabweichung legt ein Rauschen zu Grunde, dessen Amplitude normalverteilt ist. Diese Tatsache ist meist gegeben, da das Grundrauschen vom weißen Nyquist-Rauschen und vom 1/f-Rauschen des Systems bestimmt wird. Dennoch kann es vorkommen, dass das nicht-normalverteilte, biologische Rauschen dominiert. Ist dies der Fall, kann anstatt der Standardabweichung der *median absolute deviation* (MAD) verwendet werden, der ein robuster Schätzer für die Streuung der Werte um den Median darstellt. Die hier genannte Definition nach Gleichung 3.24 des Signal-Rausch-Verhältnisses wird für alle Berechnungen des SNR in der vorliegenden Arbeit verwendet.

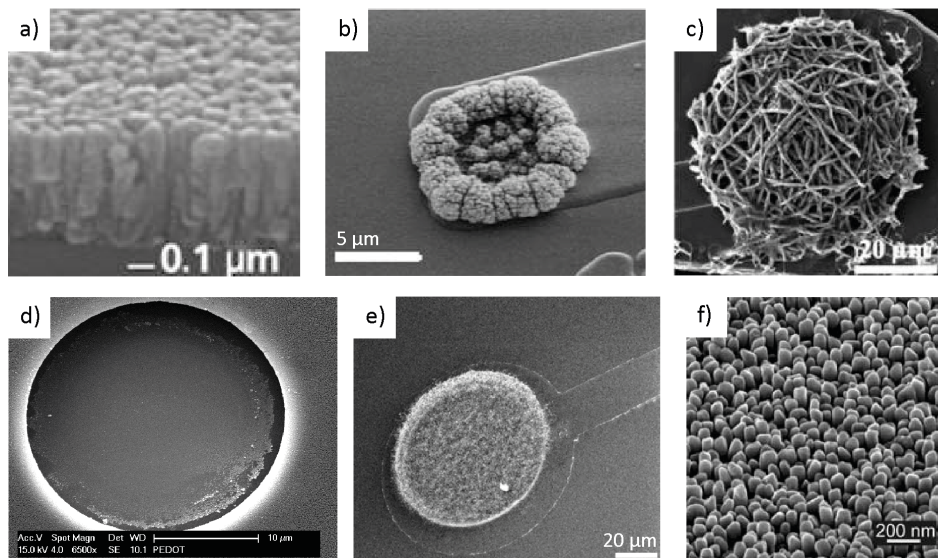
Es ist offensichtlich, dass das Signal-Rausch-Verhältnis sowohl durch eine Erhöhung der Signalamplitude als auch durch eine Reduktion des Rauschens verbessert werden kann. Um eine hohe Signalamplitude  $U_{\text{peak,Signal}}$  zu erzielen, sollte die Kopplung zwischen Zelle und Elektrode möglichst gut sein (vgl. Abschnitte 3.2 und 5.2). Gleichzeitig sollte die Elektrodenimpedanz möglichst gering sein, um die Rauschleistung  $\sigma_{\text{Rauschen}}$  zu minimieren. Dies wiederum darf nicht über eine Erhöhung der geometrischen Grundfläche der Elektrode erzielt werden, da dies die Selektivität reduzieren und das biologische Hintergrundrauschen erhöhen würde (vgl. Abschnitt 3.5.1), sondern muss über eine Erhöhung der elektrochemisch aktiven Oberfläche erreicht werden.



### 3.6 Elektrodenmaterialien

Das Material der eingesetzten Elektrode und deren Oberflächencharakteristik hat großen Einfluss sowohl auf die elektrochemisch aktive Oberfläche als auch auf die Qualität der Kopplung zu biologischem Gewebe und damit auf die Effizienz für Mess- und Stimulationsanwendungen. Bei Messelektroden kann das Rauschen durch eine hohe elektrochemisch aktive Oberfläche und eine daraus resultierende geringe Impedanz reduziert werden. Bei Stimulationselektroden dagegen sollte Material eingesetzt werden, welches eine hohe Ladungsinjektionskapazität aufweist, um möglichst viele Ladungsträger bei geringer Verschiebung der Gleichgewichtspotentiale an der Grenzfläche Elektrode-Elektrolyt zu übertragen. Ebenso bestimmt das Material, ob die Kopplung zwischen Elektrode und Elektrolyt überwiegend durch Elektronentransferreaktionen, die Kapazität der elektrochemischen Doppelschicht oder gar durch eine Kapazität, die durch eine dünne Oxidschicht an der Elektrode entsteht, bestimmt wird. Häufig wird bei Stimulationsanwendungen eine kapazitive Ladungsinjektion bevorzugt, da auf diese Weise sichergestellt werden kann, dass keine irreversiblen elektrochemischen Reaktionen ausgelöst werden. Die Ladungsinjektionskapazität kann hierbei durch eine Vergrößerung der elektrochemischen Oberfläche oder durch die Beschichtung der Elektrode mit einem Dielektrikum mit möglichst hoher Dielektrizitätszahl  $\epsilon_r$ , wie beispielsweise Tantaloxid, erhöht werden. Bei Messelektroden dagegen ist der fließende Strom so gering, dass die Schnittstelle ausnahmslos von der Kapazität dominiert wird [256]. Dies verdeutlicht, dass in diesem Kontext die Kapazität der Grenzfläche  $C_{el}$  einen hohen Stellenwert für eine effiziente Funktion von Mikroelektroden besitzt [268, 352]. Durch den Einfluss von mikro- und nanostrukturierten Oberflächen auf das Zellwachstum (vgl. Abschnitt 2.1.7) hat die Oberflächenbeschaffenheit darüber hinaus auch Einfluss auf die Güte der Kopplung zwischen Zelle und Elektrode und auf die Biokompatibilität, d. h. mögliche Reaktionen des Gewebes auf das System.

Im Folgenden werden einige Elektrodenmaterialien vorgestellt, die eine „nano-raue“ Oberfläche aufweisen und daher die Kopplung zwischen Zellen und Elektrode im Vergleich zu herkömmlich eingesetzten Materialien wie planarem Gold [353, 354], Iridium [355, 356] oder Wolfram und Edelstahl [357] verbessern. Einige Beispiele sind in Abbildung 3.12 dargestellt.



**Abbildung 3.12:** Diverse nanostrukturierte Mikroelektroden. In a) ist die Oberfläche einer TiN Mikroelektrode dargestellt [358], in b) die einer Platin-schwarz Elektrode [359] und in c) eine mit PPy Nanoröhren [360]. d) zeigt eine Elektrode aus PEDOT:PSS [361], e) aus Kohlenstoff-Nanoröhren [362] und f) aus Gold Nanosäulen [363].



Neben den hier detailliert diskutierten Materialien, deren Eigenschaften in Tabelle 3.3 zusammengefasst sind, können auch weitere nanostrukturierte Materialien, wie beispielsweise Kohlenstoff-Nanofasern [364, 365] oder Platin-Nanodrähte [366], auf Elektroden integriert werden. Bei allen nanostrukturierten Elektroden tragen die einzelnen Oberflächensegmente nur dann zur nutzbaren Oberfläche bei, wenn sich die jeweiligen elektrolytischen Doppelschichten nicht überlagern. Liegen die Strukturen weiter als das doppelte dieses Wertes auseinander, beeinflussen sich die kapazitiven Doppelschichten demnach nicht gegenseitig und die einzelnen Nanostrukturen verhalten sich wie parallele Kapazitäten. Da die elektrochemische Doppelschicht in physiologischen Elektrolyten etwa 0,1 - 3 nm dick ist, muss folglich der minimale Abstand zwischen einzelnen Oberflächensegmenten 0,2 - 6 nm betragen. Hierbei ist ebenso zu berücksichtigen, dass die Zwischenräume bzw. Poren eine größen- und frequenzabhängige Zugänglichkeit, d. h. eine größen- und frequenzabhängige Impedanz, für Ionen besitzen. Dies bedeutet, dass Ionen unter Umständen nicht in zu enge Poren eindringen können oder einem zu hochfrequenten Wechselfeld aufgrund der hohen Zeitkonstante und der daraus folgenden hohen Impedanz nicht in die Poren folgen können [256, 337, 367–369]. Dieses verzögernde Verhalten wird durch die Geometrie der Poren, den Elektrolytwiderstand und die Kapazität der Doppelschichten bestimmt und hat zur Folge, dass nicht die gesamte elektrochemische Oberfläche genutzt werden kann (vgl. Abschnitt 4.3).

**Tabelle 3.3:** Zusammenfassung der Eigenschaften von verschiedenen Elektrodenmaterialien.

Material	Eigenschaften
Titan-Nitrid (TiN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überwiegend kapazitive Schnittstelle zu einem Elektrolyten</li> <li>• Hohe Ladungsinjektionskapazitäten</li> <li>• Chemisch und mechanisch stabil</li> <li>• Große elektrochemisch aktive Oberfläche</li> </ul>
Planares Platin (Pt) Platin/Iridium (Pt/Ir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapazitive und resistive Schnittstelle zu einem Elektrolyten</li> <li>• Niedrige Ladungsinjektionskapazitäten</li> <li>• Hoher Korrosionswiderstand</li> <li>• Geringe elektrochemisch aktive Oberfläche</li> <li>• Mechanisch stabil</li> </ul>
Gold (planar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapazitive und resistive Schnittstelle zu einem Elektrolyten</li> <li>• Niedrige Ladungsinjektionskapazitäten</li> <li>• Hoher Korrosionswiderstand</li> <li>• Geringe elektrochemisch aktive Oberfläche</li> </ul>
PEDOT:PSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapazitive und resistive Schnittstelle zu einem Elektrolyten</li> <li>• Hohe Ladungsinjektionskapazitäten</li> <li>• Chemisch und mechanisch stabil</li> <li>• Große elektrochemisch aktive Oberfläche</li> </ul>
Kohlenstoff-Nanoröhren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapazitive und resistive Schnittstelle zu einem Elektrolyten</li> <li>• Sehr hohe Ladungsinjektionskapazitäten</li> <li>• Chemisch und mechanisch stabil</li> <li>• Große elektrochemisch aktive Oberfläche</li> </ul>

### 3.6.1 Titan-Nitrid

Titan-Nitrid (TiN; Abb. 3.12a) ist ein chemisch und mechanisch stabiler, guter metallischer Leiter, der sich durch eine sehr hohe Biokompatibilität auszeichnet. TiN kann als poröse Schicht über physikalische Gasphasenabscheidung (Sputtern) aufgebracht werden. Titan-Nitrid verfügt über hohe Ladungsinjektionskapazitäten von etwa  $870 \mu\text{C}/\text{cm}^2$  [370], wobei die gesamte Kopplung zwischen

---

Elektrode und Elektrolyt überwiegend kapazitives Verhalten aufweist. Poröses Titan-Nitrid besitzt wie alle Elektroden mit einem hohen Verhältnis zwischen elektrochemischer Oberfläche und geometrischer Oberfläche die Fähigkeit Ladungen zu speichern. Es ist gegenüber Feuchtigkeit resistent und kann daher trocken oder nass gelagert werden. Ebenso kann dieses Material photolithographisch auf starren und flexiblen Substraten strukturiert werden, was den Einsatz für Elektroden im Kortex, der Retina, in Herzschrittmachern oder als Manschettenelektroden an Nerven ermöglicht [256, 337, 371].

---

### 3.6.2 Metalle

---

Metalle können Ladung sowohl über die elektrochemische Doppelschicht als auch über Elektronentransferreaktionen übertragen. Besonders bei Verwendung in Stimulationsanwendungen müssen die Stimulationsparameter geschickt gewählt werden, um irreversible Schäden an Elektrode und Gewebe zu vermeiden. Üblicherweise eingesetzte Materialien sind Platin, Iridium, Wolfram oder andere edle Metalle wie z. B. Gold und in manchen Fällen auch rostfreier Stahl und Titan [246, 257, 258, 372].

Rostfreier Stahl wird häufig als passives, stabiles Material eingesetzt [373, 374] und zeichnet sich durch einen hohen Korrosionswiderstand aus, sofern die Spannungen an der Grenzfläche niedrig sind [281, 375]. In medizinischen Anwendungen wird meist der Edelstahl 316L eingesetzt, eine Legierung u. a. aus Eisen, Kohlenstoff, Molybdän, Chrom und Nickel. Der große Vorteil von Edelstahl sind hierbei die hohe Verfügbarkeit und der günstige Preis. Allerdings eignet er sich aufgrund der vergleichsweise schlechten Korrosionseigenschaften bei Spannungen, die zur Neurostimulation benötigt werden, nur bedingt als Material für Neuroelektroden [251]. Titan zeigt ähnliche elektrochemische Eigenschaften wie Edelstahl und wird daher zwar häufig für passive Implantate wie beispielsweise Schrauben eingesetzt, jedoch nur selten als Elektrodenmaterial [376].

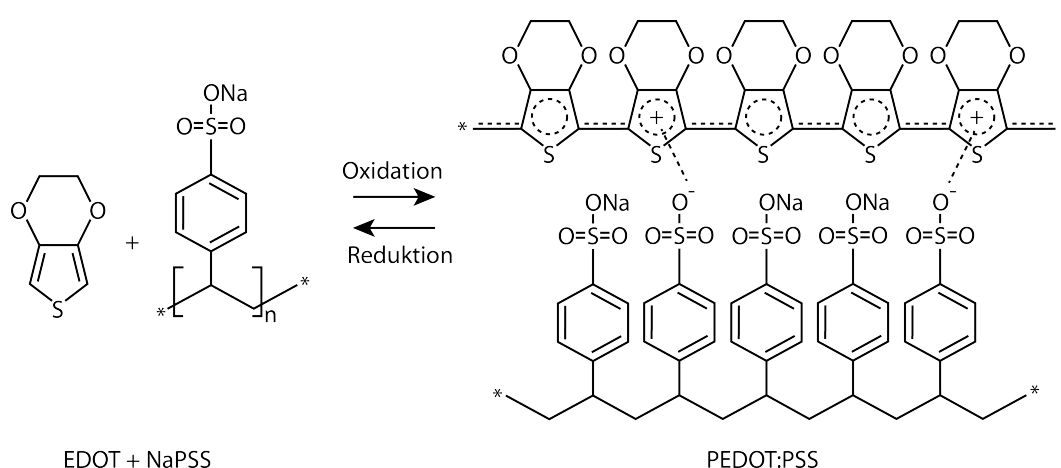
Platin oder Platinlegierungen, z. B. Platin-Iridium, sind mechanisch und chemisch auch über lange Zeiträume sehr stabil. Wie jedes Edelmetall überträgt Platin die Ladung sowohl über die kapazitive Doppelschicht als auch über Ladungstransferreaktionen [256]. Planares Platin besitzt niedrige Ladungsinjektionskapazitäten von 50 - 150  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  [377–379]. Es wird in einigen Anwendungen, beispielsweise bei Herzschrittmachern, in einer Legierung mit Iridium [372] oder Cochlea-Implantaten [281, 380] verwendet. Häufig werden Elektroden aus anderen, leichter zu verarbeitenden Materialien, wie etwa Gold, hergestellt und anschließend mit Platin beschichtet [381, 382]. Die Impedanz kann durch eine Vergrößerung der elektrochemisch aktiven Oberfläche der Elektrode über galvanisches Beschichten von fraktalem Platin-schwarz (engl. *Platin-black*, Pt-b; Abb. 3.12b) vergrößert werden [262, 359, 383], was ebenso zu höheren Ladungsinjektionskapazitäten von bis zu 524  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  führt [378]. Allerdings wird Platin-schwarz aufgrund der relativ geringen Abriebfestigkeit und der großen reaktiven Schicht, die sich im Gewebe um die Elektrode bildet, kaum *in-vivo* eingesetzt [372, 384]. Für *in-vitro*-Anwendungen allerdings stellt die Beschichtung durch Pt-b eine effiziente Methode zur Reduktion der Impedanz dar. Hierbei wird das Platin häufig unter Einwirkung von Ultraschall potentiostatisch abgeschieden, um auf diese Weise schlecht haftendes Material zu entfernen und die resultierende Schichtqualität zu verbessern [385, 386]. Alternativ kann Platin-schwarz auch aufgesputtert werden, was durch eine bessere Haftung des Materials auch den Einsatz *in-vivo* erlaubt [387].

Als langzeitstabiles, allergenarmes Metall wird Gold häufig in Implantaten eingesetzt [388] und besitzt ähnlich positive Eigenschaften wie Platin, weist jedoch eine etwas geringere Ladungsinjektionskapazität von etwa 20  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  auf [260].

### 3.6.3 Polymere

Neben Metallen eignen sich auch leitfähige, mikro- und nanoporöse Polymere als Materialien für Mikroelektroden. Diese zeichnen sich ebenfalls durch eine sehr große chemisch aktive Oberfläche und eine sehr gute Biokompatibilität aus [389]. Polymere sind organisch und können darüber hinaus sehr leicht mit bioaktiven Molekülen funktionalisiert werden, die eine mögliche Reaktion des Organismus auf ein Implantat reduzieren oder gänzlich verhindern können [390–392]. Sie werden meist durch Elektropolymerisation auf metallischen Mikroelektroden abgeschieden und weisen selbst nach langen Untersuchungen stabile chemische Eigenschaften auf. Eine Vielzahl von solchen porösen bzw. rauen Polymeren kann als Elektrodenmaterial eingesetzt werden, von denen hier nur einige genannt seien: Composite aus poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) und polystyrene sulfonate (PSS) [393], poly(p-xylylene) [394], Polypyrrol (PPy) [355] sowie PEDOT und PPy dotiert mit  $\text{LiClO}_4$  [395, 396]. Darüber hinaus können einige dieser Polymere als Nanofasern bzw. Nanoröhren strukturiert und abgeschieden werden (Abb. 3.12c) [360].

Aus der Gruppe der leitfähigen Polymere zeigt PEDOT herausragende Eigenschaften wie etwa eine geringe Impedanz [397–399], eine hohe Ladungsinjektionskapazität von etwa  $660 \mu\text{C}/\text{cm}^2$  [378, 399–401] und eine hohe Stabilität und Haftung [402–407]. So kann PEDOT bei Normalatmosphäre für 1 000 Stunden auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt werden, ohne signifikante Änderungen in der Charakteristik aufzuweisen. PEDOT entsteht durch Oxidation aus dem Monomer EDOT mittels Metallionen oder elektrochemisch und kann daher als Polymer aufgeschleudert oder vor Ort aus dem Monomer durch Polymerisation selektiv abgeschieden werden [408–411]. Die Schichtdicke kann dabei über die Prozesszeit bestimmt werden, wobei ab einer Dicke von etwa 40 nm das PEDOT die Elektrodeneneigenschaften dominiert und das darunter liegende Material kaum noch eine Rolle spielt [412]. Das Monomer EDOT ist jedoch nur schwer in Wasser und anderen nicht toxischen Lösungsmitteln löslich und deshalb kaum zu prozessieren. Die Löslichkeit in Wasser kann durch eine Kompositbildung mit einem Ladung ausgleichenden Gegenion, sogenannten Polyelektrolyten wie z. B. poly(styrene sulfonic acid) (PSS), verbessert werden, wodurch bei Polymerisation dann PEDOT:PSS entsteht [413–415]. Die beiden Ausgangsstoffe und das resultierende Polymerkomposit sind in Abbildung 3.13 dargestellt.



**Abbildung 3.13:** Aus dem Monomer EDOT und dem Gegenion NaPSS wird durch Oxidation und Polymerisation das Komposit PEDOT:PSS.

Die Leitfähigkeit von PEDOT beträgt je nach Dotierung und Schichtdicke zwischen 0,4 und  $1000 \text{ S}/\text{cm}$  [415–417]. Aufgrund der hohen Stabilität und des hohen Korrosionswiderstands kön-

---

nen leitfähige Polymere, wie beispielsweise PEDOT, als Korrosionsschutz von Metallen eingesetzt werden [418, 419].

---

### 3.6.4 Kohlenstoff-Nanoröhren

---

Kohlenstoff-Nanoröhren zeichnen sich durch hervorragende chemische, mechanische sowie elektrische Eigenschaften aus und besitzen eine sehr hohe Biokompatibilität (vgl. Abschnitt 4.1) [420]. Des Weiteren weisen sie aufgrund dieser Eigenschaften sowie ihrer intrinsisch hohen Oberfläche gute elektrochemische Charakteristika auf [421, 422] und besitzen eine sehr hohe Ladungsinjektionskapazität von 1000-1600  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  [37, 421, 423]. Aufgrund dieser Eigenschaften werden diese Nanostrukturen seit einigen Jahren als Beschichtung auf Elektroden postuliert [424–427].

Die Oberfläche von Kohlenstoff-Nanoröhren ist nicht polar und weist daher einen hydrophoben Charakter auf. Ein flüssiger Elektrolyt kann die CNTs nicht benetzen und die Oberfläche der Nanoröhren nicht zur elektrischen Kopplung mit umliegenden Zellen beitragen. Ohne Behandlung liegt der Benetzungswinkel von CNT-Substraten bei über  $150^\circ$  [428, 429], wobei die Länge der CNTs die Benetzbarkeit nicht beeinflusst [429]. Das starke hydrophobe Verhalten liegt neben der fehlenden polaren Gruppen auch an der in den Zwischenräumen der CNTs „gefangenen“ Luft, sog. „Air-Trapping“ [430–432]. Voraussetzung für die Nutzbarkeit von Kohlenstoff-Nanoröhren als Mikroelektroden ist daher, dass der Elektrolyt die Strukturen aus Kohlenstoff-Nanoröhren vollständig, d. h. auch die Zwischenräume, benetzt. Um dies zu gewährleisten, müssen CNTs vor einem Einsatz hydrophilisiert werden, was durch Erzeugen polarer Gruppen an der Oberfläche erreicht werden kann.

Wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben, können Kohlenstoff-Nanoröhren durch eine Vielzahl von Molekülen funktionalisiert und damit deren Eigenschaften modifiziert werden [433]. Beispielsweise binden während einer Inkubation mit 0,1 mg/ml Polyethyleneglycol-Phospholipid (PEG-PL) für 2 - 20 Stunden bei Raumtemperatur polare Polymermoleküle durch Van-der-Waals-Kräfte an die Seitenwände der Nanoröhren [434, 435]. Diese Funktionalisierungsmethoden sind allerdings häufig komplex und unter Umständen nicht langzeitstabil. Eine effiziente Methode ist dagegen eine Plasmabehandlung für wenige Sekunden. Durch das Einwirken eines  $\text{H}_2\text{O}$ -Plasmas werden Oxidgruppen an die Oberfläche der CNTs gebunden, was zu einem hydrophilen Verhalten führt [436, 437]. Auch ein Sauerstoff- oder Luft-Plasma induziert OH-Gruppen und verbessert dadurch die Benetzbarkeit [438, 439]. Ebenso können durch Erhitzen der CNTs für eine Stunde auf etwa  $400^\circ\text{C}$  polare Oxidgruppen an den CNT-Oberflächen gebunden werden. Zusätzlich wird bei diesen Temperaturen amorpher Kohlenstoff verbrannt, was zu einer höheren Reinheit der Röhren führt. Diese Methode hat allerdings den Nachteil, dass sich die Nanostrukturen nach der Behandlung leichter von der Oberfläche lösen [423]. Eine weitere Möglichkeit ist das Benetzen mit organischen Lösungen wie z. B. Ethanol oder Isopropanol. Dabei können allerdings Reste dieser Lösungen durch Kapillarkräfte in den Zwischenräumen zurückbleiben und später heraus diffundieren. Da Ethanol und Isopropanol durch Osmose und eine Denaturierung von Proteinen toxisch wirkt, ist diese Methode bei einer biologischen Anwendung nicht geeignet. Dagegen bewirkt die Inkubation mit Zellkulturmedium zwar eine bessere Benetzbarkeit, hat jedoch keinerlei toxische Wirkungen. Hierbei führt eine Adsorption von Proteinen an den Seitenwänden der Nanoröhren zum hydrophileren Verhalten [423, 440]. Dies ist bei Anwendungen in physiologischen Lösungen von großem Vorteil, da keine zusätzlichen Prozessschritte zur Hydrophilisierung benötigt werden.

---

## 4 Nano- und Submikrostrukturen mit hohem Aspektverhältnis

---

Nanostrukturen besitzen ein sehr hohes Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis (vgl. Abschnitt 1.2), welches besonders beim Einsatz in Sensoren zu höheren Empfindlichkeiten führen kann. Die Einteilung der Nanostrukturen erfolgt häufig in Dimensionen (vgl. Tabelle 1.1). Hierbei werden Nanopartikel (NP) als 0-dimensional bezeichnet, Nanostrukturen mit hohem Aspektverhältnis, wie beispielsweise Stäbe, Drähte oder Röhren, als 1-dimensional, Schichten und Plättchen als 2-dimensional und Poren und komplexere Strukturen als 3-dimensional. Eindimensionale Strukturen werden häufig noch weiter anhand ihres Aspektverhältnisses eingeteilt, wobei es keine allgemein anerkannten Kriterien gibt. Generell weisen Stäbe ein geringeres Aspektverhältnis als Drähte auf, jedoch kann die Grenze zwischen einem Aspektverhältnis von 10 [12] und 20 [441, 442] variieren. In dieser Arbeit soll die Nomenklatur nach Greiner [12] verwendet werden, nach der Strukturen ab einem AR von  $\geq 10$  als Draht und mit einem kleineren AR als Stab bezeichnet werden. Aufgrund der Relevanz für diese Arbeit sollen in diesem Kapitel insbesondere die Synthese und Eigenschaften von Kohlenstoff-Nanoröhren und metallischen Nanodrähten diskutiert werden. Dabei ist vorerst irrelevant, ob die Synthese vor Ort stattfindet oder die Nanostrukturen nach der Synthese an den gewünschten Ort transferiert werden. Mögliche Integrationsstrategien der Nanostrukturen in ein MNI-System werden in Kapitel 5.3 beschrieben. Die hier eingesetzten Kohlenstoff-Nanoröhren besitzen ein Aspektverhältnis zwischen 150 und mehr als 20 000, die Gold-Nanodrähte hingegen ein Aspektverhältnis von  $\leq 100$ .

---

### 4.1 Kohlenstoff-Nanoröhren

---

Eine Kohlenstoff-Nanoröhre ist eine zu einem Zylinder gerollte, zweidimensionale Graphen-Schicht, wie sie in Abbildung 4.1 dargestellt ist. Besteht dieser Zylinder aus nur einer einzigen Graphen-Schicht, wird die dadurch entstehende Röhre einwandige Kohlenstoff-Nanoröhre (engl. *single-walled carbon nanotube*, SWNT) genannt. Sind dagegen mehrere SWNTs koaxial ineinander geschachtelt, wird eine solche Kohlenstoff-Nanoröhre als mehrwandig (engl. *multi-walled carbon nanotube*, MWNT) bezeichnet. Einzelne Nanoröhren bilden durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den Seitenwänden oft sogenannte Bündel (engl. *ropes*) [443, 444]. Carbon Nanotubes haben einen Durchmesser von typischerweise 1 - 50 nm, können aber eine Länge von wenigen Mikrometern bis zu wenigen Zentimetern aufweisen [445]. Die dadurch resultierende Eindimensionalität kann experimentell durch die Zustandsdichte der Elektronen, Magnetoresistenz oder Raster-Tunnel-Mikroskopie nachgewiesen werden [446, 447]. Da CNTs als aufgerollte Graphen-Schichten angesehen werden können, ist es zweckmäßig, deren Struktur und Eigenschaften über Graphen herzuleiten. Hierbei ergeben sich die Eigenschaften von MWNTs aus einer Überlagerung der Eigenschaften der einzelnen SWNTs, weshalb letztere ausführlich diskutiert und die Eigenschaften anschließend übertragen werden.

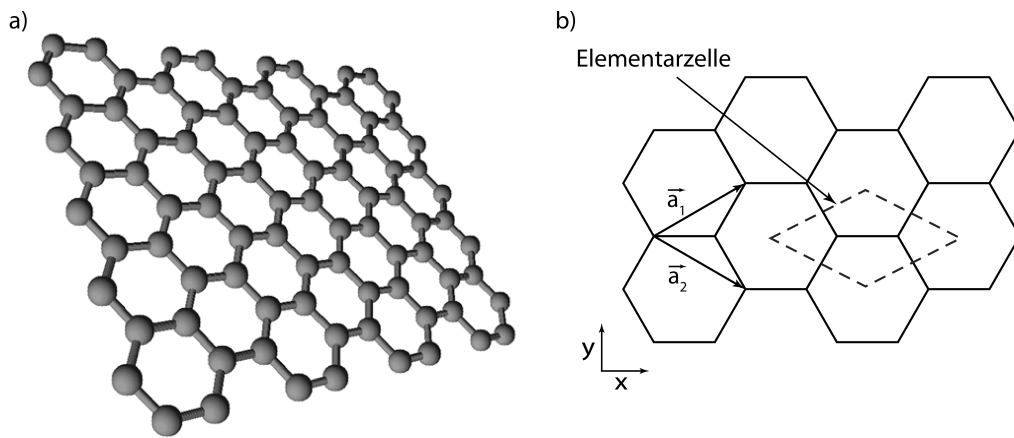
---

#### 4.1.1 Struktur

---

Jedes C-Atom hat, unabhängig von der Bindungsform, sechs Elektronen. Im Orbitalmodell befinden sich hiervon jeweils zwei auf dem 2s- und dem 2p-Orbital und stellen damit die vier Valenzelektronen des Atoms. Das innerste 1s-Orbital ist ebenso mit zwei Elektronen gefüllt, die sich allerdings nicht an Bindungen beteiligen. Während in Diamanten alle vier Valenzelektronen des

Kohlenstoffs über eine  $sp^3$ -Hybridisierung eine kovalente Bindung mit anderen C-Atomen eingehen, liegt Kohlenstoff in Graphen bzw. in Graphit in der  $sp^2$ -Hybridisierung vor. Folglich verbinden sich das  $2s$ -Orbital und zwei der drei  $2p$ -Orbitale zu insgesamt drei  $sp^2$ -Hybridorbitalen. Diese Hybridorbitale sind planar in einer Ebene mit einem Winkel von  $120^\circ$  angeordnet, während das  $2p_z$ -Orbital, welches sich nicht an der Hybridisierung beteiligt, orthogonal auf dieser Ebene steht [448]. Die drei  $sp^2$ -hybridisierten Orbitale bilden durch Überlappung mit den  $sp^2$ -Orbitalen benachbarter C-Atome jeweils eine  $\sigma$ -Bindung, wodurch sich die typische hexagonale Wabenstruktur des Graphits ergibt (vgl. Abb. 4.1a). Wegen ihrer hohen Bindungsenergie begründen diese Bindungen die Struktur und weniger die elektrischen Eigenschaften von Graphit und damit auch von Kohlenstoff-Nanoröhren. Die  $2p_z$ -Orbitale der Kohlenstoffatome bilden  $\pi$ -Bindungen, welche über die gesamte zweidimensionale Fläche als delokalisiert angesehen werden können. Diese Bindungen definieren hauptsächlich die elektrischen Eigenschaften (vgl. Abschnitt 4.1.2) von Graphen, Graphit und Kohlenstoff-Nanoröhren. Eine Elementarzelle des Graphen-Gitters muss aus zwei gleichwertigen Kohlenstoffatomen konstruiert werden, wie es in Abbildung 4.1b dargestellt ist.



**Abbildung 4.1:** Kristallgitter des zweidimensionalen Graphits, sogenanntes Graphen. In a) ist zu erkennen, dass die Einheitszelle des Graphits aus zwei gleichwertigen C-Atomen aufgebaut ist. Wie schematisch in b) dargestellt ist, bilden diese zwei Atome eine Einheit, die über Translationsvektoren periodisch ist. In b) sind weiterhin die beiden Gittervektoren  $\vec{a}_1$  und  $\vec{a}_2$  dargestellt.

Die Gittervektoren  $\vec{a}_1$  und  $\vec{a}_2$ , die nicht orthogonal zueinander sind, können nach Gleichung 4.1 bzw. 4.2 geschrieben werden. Dabei gilt  $\vec{a}_1 \cdot \vec{a}_1 = \vec{a}_2 \cdot \vec{a}_2 = a^2$  sowie  $\vec{a}_1 \cdot \vec{a}_2 = \frac{a^2}{2}$ .

$$\vec{a}_1 = \frac{a_{C-C}}{2} \cdot (3, \sqrt{3}) \quad \vec{a}_2 = \frac{a_{C-C}}{2} \cdot (3, -\sqrt{3}) \quad (4.1)$$

$$\vec{a}_1 = \frac{a}{2} \cdot (\sqrt{3}, 1) \quad \vec{a}_2 = \frac{a}{2} \cdot (\sqrt{3}, -1) \quad (4.2)$$

mit

$$a_{C-C} = \text{Abstand zwischen zwei Kohlenstoffatomen} = 0,142 \text{ nm} \quad [a_{C-C}] = \text{m}$$

$$a = \text{Gitterperiode} = |\vec{a}_1| = |\vec{a}_2| = \sqrt{3} \cdot a_{C-C} = 0,246 \text{ nm} \quad [a] = \text{m}$$

Wie jedes Kristallgitter besteht auch Graphen aus sich periodisch wiederholenden Elementarzellen. Folglich ist ein solcher Kristall und damit auch jede physikalische Eigenschaft gegenüber einer Translation  $\vec{T}_r = u_1 \vec{a}_1 + u_2 \vec{a}_2$  invariant. Hierbei sind  $\vec{a}_1$  und  $\vec{a}_2$  die Gittervektoren der Einheitszelle und  $u_1, u_2 \in \mathbb{Z}$ . Für Untersuchungen in der Festkörperphysik ist es zweckmäßig, das reziproke Gitter anstelle des realen Gitters zu verwenden, da im reziproken Raum jeder Raumpunkt einen Wellenvektor darstellt und damit die Energiedispersion anschaulich dargestellt und berechnet wer-



den kann. Die beiden reziproken Gittervektoren  $\vec{b}_1$  und  $\vec{b}_2$  können dabei durch eine Translation aus dem realen Gitter bestimmt werden, wobei immer gilt:  $\vec{a}_1 \perp \vec{b}_2$  und  $\vec{a}_2 \perp \vec{b}_1$ .

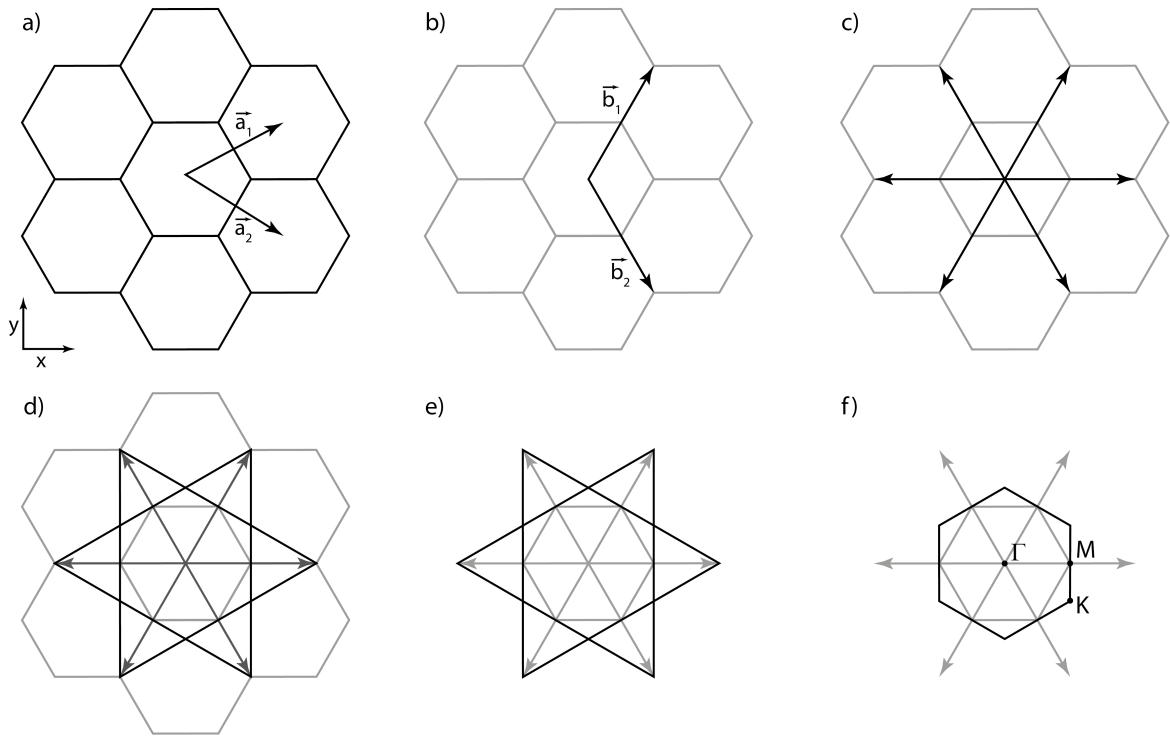
$$\vec{b}_1 = 2\pi \frac{\vec{a}_2 \times (\vec{a}_1 \times \vec{a}_2)}{|\vec{a}_1 \times \vec{a}_2|^2} \quad \vec{b}_2 = 2\pi \frac{(\vec{a}_1 \times \vec{a}_2) \times \vec{a}_1}{|\vec{a}_1 \times \vec{a}_2|^2} \quad (4.3)$$

Für Graphen ergeben sich die beiden reziproken Gittervektoren somit aus Gleichungen 4.1 nach Gleichungen 4.4 bzw. durch Translation der Gittervektoren aus Gleichungen 4.2 nach Gleichungen 4.5.

$$\vec{b}_1 = \frac{2\pi}{3a_{C-C}} \cdot (1, \sqrt{3}) \quad \vec{b}_2 = \frac{2\pi}{3a_{C-C}} \cdot (1, -\sqrt{3}) \quad (4.4)$$

$$\vec{b}_1 = \frac{2\pi}{a} \cdot \left(\frac{1}{\sqrt{3}}, 1\right) \quad \vec{b}_2 = \frac{2\pi}{a} \cdot \left(\frac{1}{\sqrt{3}}, -1\right) \quad (4.5)$$

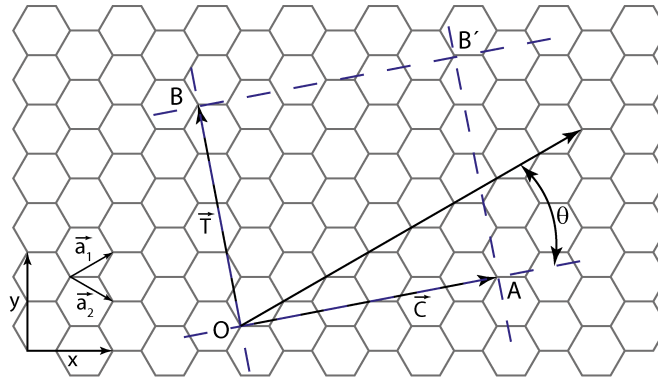
Die Punkte im reziproken Raum, der auch Fourier-Raum oder k-Raum genannt wird, sind somit durch den reziproken Gittervektor  $\vec{G} = \nu_1 \vec{b}_1 + \nu_2 \vec{b}_2$  mit  $\nu_1, \nu_2 \in \mathbb{Z}$  gegeben. Für die spätere Charakterisierung der elektrischen Eigenschaften von CNTs muss, wie in Abbildung 4.2 dargestellt, die sogenannte erste Brillouin-Zone, eine spezielle primitive Zelle des k-Raums, konstruiert werden. Hierfür wird ein beliebiger Gitterpunkt des reziproken Gitters gewählt (Abb. 4.2b) und auf den Verbindungsvektoren zu den nächsten Nachbarn (Abb. 4.2c) jeweils die Ebenen der Mittelsenkrechten konstruiert (Abb. 4.2d-e). Die Schnittpunkte der Mittelsenkrechten ergeben die Eckpunkte der ersten Brillouin-Zone mit den hochsymmetrischen, charakteristischen Punkten Mittelpunkt  $\Gamma$ , Mittelpunkt der Kante M und Eckpunkt K (Abb. 4.2f).



**Abbildung 4.2:** Konstruktion der Brillouin-Zone in Graphen. a-b) Ausgehend von den realen Gittervektoren  $\vec{a}_1$  und  $\vec{a}_2$  wird das reziproke Gitter mit den Vektoren  $\vec{b}_1$  und  $\vec{b}_2$  konstruiert. c) Von einem reziproken Gitterpunkt ausgehend werden alle Verbindungen zu den nächsten Nachbarn gezeichnet. d-e) Auf diesen Verbindungsvektoren werden jeweils die Mittelsenkrechten konstruiert. f) Die Schnittpunkte der Mittelsenkrechten ergeben die Eckpunkte der ersten Brillouin-Zone mit einigen hochsymmetrischen, charakteristischen Punkten  $\Gamma$ , M und K.

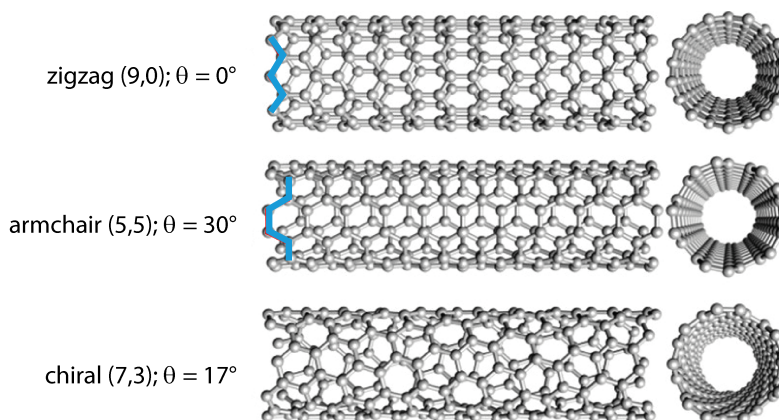


Um die Gitterstruktur einer Kohlenstoff-Nanoröhre zu definieren, wird die bereits erläuterte Struktur des realen Graphengitters herangezogen. Die Struktur eines CNTs wird demnach durch einen Vektor  $\vec{C} = \vec{OA}$  (vgl. Abb. 4.3), der orthogonal zur Richtung der Röhrenachse  $\vec{T} = \vec{OB}$  liegt, festgelegt. Wird das Graphen-Gitter aufgerollt, sodass die Punkte O und A sowie B und B' aufeinander liegen, entsteht eine Kohlenstoff-Nanoröhre. Die Vektoren  $\vec{C}$  und  $\vec{T}$  werden als chiraler Vektor bzw. Translationsvektor bezeichnet und können als Vielfache der Gittervektoren  $\vec{C} = n\vec{a}_1 + m\vec{a}_2$  bzw.  $\vec{T} = p\vec{a}_1 + q\vec{a}_2$  dargestellt werden. Die Orientierung dieser Vektoren bestimmt den charakteristischen Winkel  $\theta$  der Nanoröhre. Da in einer Kohlenstoff-Nanoröhre der Bindungsabstand  $a_{C-C} = 0,144 \text{ nm}$  aufgrund der Biegung etwas größer ist als in Graphen ( $a_{C-C} = 0,142 \text{ nm}$ ), erhöht sich auch  $a = 0,249 \text{ nm}$  im Vergleich zu Graphen.



**Abbildung 4.3:** Graphen-Gitter eines entrollten Carbon Nanotubes. Wird das Graphen-Gitter aufgerollt, sodass die Punkte O und A sowie B und B' aufeinander liegen, entsteht eine (n,m)-Kohlenstoff-Nanoröhre.

Die Indizes n und m des chiralen Vektors  $\vec{C}$  dienen der Benennung der Nanoröhren. Wird das Gitter entlang eines Vektors (n,0) aufgerollt, entsteht eine sogenannte „Zigzag“- oder „Sägezahn“-Nanoröhre (Abb. 4.4 oben) [449, 450], die einen Winkel von  $\theta = 0^\circ$  besitzt. Wird das Graphen-Gitter dagegen entlang eines Vektors (n,n) aufgerollt, entsteht eine sogenannte „Armchair“- oder „Serpentine“-Nanoröhre (Abb. 4.4 Mitte) [449, 451], welche einen Winkel von  $\theta = 30^\circ$  besitzt. Diese beiden Sonderfälle sind die einzigen achiralen CNT-Typen. Alle anderen Nanoröhren sind chiral (Abb. 4.4 unten), d. h. das Spiegelbild dieser Röhren ist mit dem Original nicht identisch. In Tabelle 4.1 sind alle wichtigen Struktur-Parameter eines SWNT zusammengefasst.



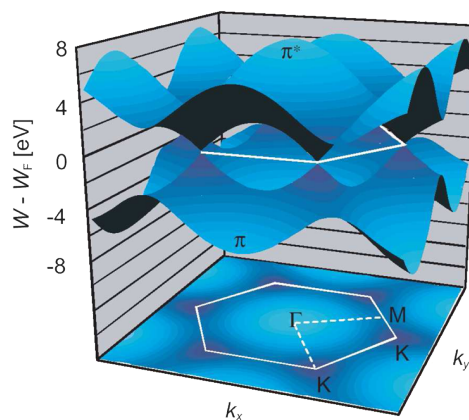
**Abbildung 4.4:** Carbon Nanotubes mit verschiedenen Winkeln  $\theta$  [452]. Oben ist ein Zigzag-Nanotube mit  $\theta = 0^\circ$ , in der Mitte ein Armchair-Nanotube mit  $\theta = 30^\circ$  und unten ein chiraler Nanotube mit  $\theta = 17^\circ$  dargestellt.

**Tabelle 4.1:** Strukturelle Parameter eines einwandigen Carbon Nanotubes.  $ggT_{nm}$  bezeichnet dabei größter gemeinsamer Teiler (ggT) von  $n$  und  $m$ .

Symbol	Bedeutung	Mathematische Beschreibung
$a$	Länge des Gittervektors	$a = \sqrt{3}a_{C-C} = 0,249 \text{ nm}$ , $a_{C-C} = 0,144 \text{ nm}$
$\vec{a}_1, \vec{a}_2$	Gittervektoren	$\vec{a}_1 = \frac{a}{2} \cdot (\sqrt{3}, 1)$ , $\vec{a}_2 = \frac{a}{2} \cdot (\sqrt{3}, -1)$
$\vec{b}_1, \vec{b}_2$	reziproke Gittervektoren	$\vec{b}_1 = \frac{2\pi}{a} \cdot (\frac{1}{\sqrt{3}}, 1)$ , $\vec{b}_2 = \frac{2\pi}{a} \cdot (\frac{1}{\sqrt{3}}, -1)$
$\vec{C}$	chiraler Vektor	$\vec{C} = n\vec{a}_1 + m\vec{a}_2 \equiv (n, m)$ mit $n, m \in \mathbb{Z}$ , $0 \leq  m  \leq n$
$C$	Länge von $\vec{C}$ , entspricht dem Röhrenumfang	$C =  \vec{C}  = a \cdot \sqrt{n^2 + m^2 + nm}$
$d$	Durchmesser	$d = \frac{C}{\pi}$
$\theta$	chiraler Winkel	$\theta = \arctan\left(\frac{\sqrt{3} m}{m+2n}\right)$
$D_T$	ggT von $(2m + n)$ und $(2n + m)$	$D_T = \begin{cases} ggT_{nm}, & \text{für } (n - m) \text{ kein Vielfaches von } 3 \\ 3ggT_{nm}, & \text{für } (n - m) \text{ Vielfaches von } 3 \end{cases}$
$\vec{T}$	Translationsvektor	$\vec{T} = t_1\vec{a}_1 + t_2\vec{a}_2 \equiv (t_1, t_2)$ [ $t_1, t_2 \in \mathbb{Z}$ ] $t_1 = \frac{2m+n}{D_T}$ , $t_2 = \frac{2n+m}{D_T}$
$T$	Länge von $\vec{T}$	$T =  \vec{T}  = \frac{\sqrt{3}C}{D_T}$
$N_H$	Hexagone pro CNT-Einheitszelle	$N_H = \frac{2(m^2+n^2+n \cdot m)}{D_T} = \frac{2C^2}{a^2 \cdot D_T}$

#### 4.1.2 Elektrische Eigenschaften

Weder die  $2s$ -Orbitale noch die  $sp^2$ -hybridisierten Orbitale sind an einer elektrischen Leitung beteiligt. Daher kann Graphen als Material mit einem einzigen freien Elektron pro Atom im  $2p_z$ -Orbital angesehen werden [453]. Für eine Betrachtung der elektrischen Eigenschaften hat die Berechnung der  $\pi$ -Bänder also einen höheren Stellenwert als die der  $\sigma$ -Bänder. Nach der Molekülorbitaltheorie spalten sich die  $\pi$ -Bänder einer Einheitszelle in ein bindendes  $\pi$ - und ein antibindendes  $\pi^*$ -Band auf. Eine gute Näherung dieser beiden Energiebänder ergibt die Berechnung nach dem Modell stark gebundener Elektronen (engl. *tight binding model*), deren Ergebnis vereinfacht in Abbildung 4.5 dargestellt ist.



**Abbildung 4.5:** Illustration der Energiedispersion von Graphen bezogen auf die Fermi-Energie  $W_F$  [454]. Das  $\pi$ - und  $\pi^*$ -Band berühren sich lediglich an den Symmetriepunkten K des reziproken Gitters, ohne jedoch zu überlappen. Die erste Brillouin-Zone ist weiß dargestellt.

Da pro Energieband des Graphens zwei Elektronen zulässig sind und jedes der beiden Atome der Einheitszelle genau ein freies Elektron besitzt, ist bei  $T = 0\text{ K}$  das bindende  $\pi$ -Band vollständig gefüllt und das antibindende  $\pi^*$ -Band unbesetzt. Aus der berechneten Energiedispersion (vgl. Abb. 4.5) ist ersichtlich, dass sich die beiden  $\pi$ -Bänder an den K-Punkten der ersten Brillouin-Zone berühren und dort eine Bandlücke von  $0\text{ eV}$  aufweisen. Weiter kann gezeigt werden, dass die Zustandsdichte (engl. *density of states*, DOS) an diesem Fermi-Niveau genau Null ist. Dies bedeutet, dass Graphen ein Halbleiter mit einer Bandlücke von  $0\text{ eV}$  ist. Im Gegensatz zu einer unendlich ausgedehnten Graphen-Schicht hat eine Kohlenstoff-Nanoröhre endliche Ausmaße, wodurch sich die sogenannten Born-von-Karman-Randbedingungen für die möglichen Wellenvektoren der Elektronen ergeben. Entlang der Nanoröhrenachse sind die Wellenvektoren aufgrund der großen Länge mit  $k_{\parallel} = q \cdot \frac{2\pi}{L}$  (mit  $q \in \mathbb{Z}$ ) quasi kontinuierlich [446]. Der Umfang der Röhre dagegen ist vergleichsweise klein, weshalb die Vektoren orthogonal zur Röhrenachse nach Gleichung 4.6 quantisiert sein müssen.

$$k_{\perp,j} = \frac{2\pi}{\lambda} = \frac{2\pi}{C} \cdot j = \frac{2}{d} \cdot j \quad (4.6)$$

mit

$\lambda = \text{Wellenlänge} \quad [\lambda] = \text{m}$

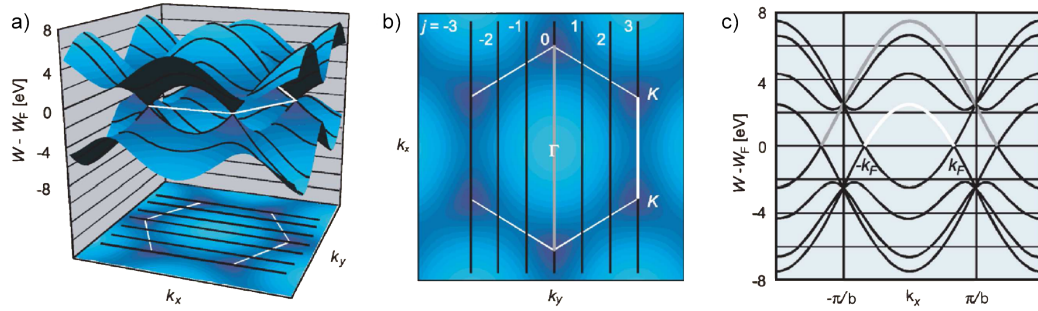
$C = \text{Röhrenumfang} = |\vec{C}| \quad [C] = \text{m}$

$j = \text{Laufvariable, } j \in \mathbb{Z} \quad [j] = 1$

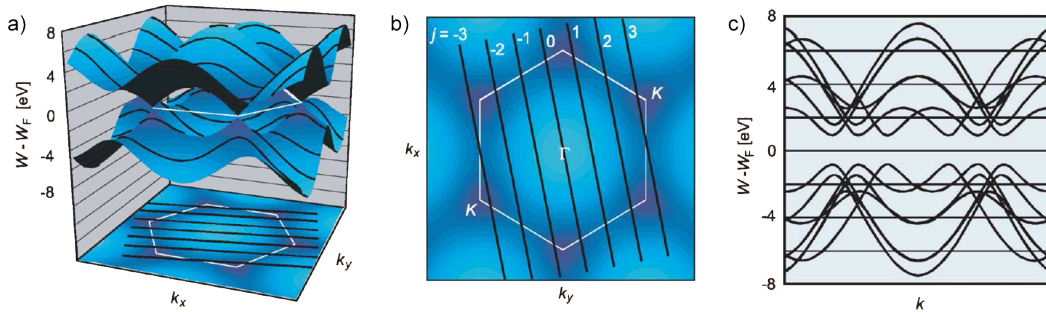
Weil in jedem Hexagon der Einheitszelle des CNTs genau ein Paar eines eindimensionalen  $\pi$ - und  $\pi^*$ -Bandes entsteht, nimmt  $j$  die Werte  $\frac{-N_H}{2} + 1, \dots, 0, \dots, \frac{N_H}{2}$  mit der Anzahl der Hexagone  $N_H$  pro Einheitszelle des Carbon Nanotubes an. Es gibt daher innerhalb der ersten Brillouin-Zone eines SWNT insgesamt  $N_H$  parallele sogenannte  $k$ -Linien, d. h. erlaubte Zustände orthogonal zur Röhrenachse, die einen Abstand von  $\frac{2}{d}$  zueinander haben. Wird die Tight Binding Approximation auf eine zu einer Röhre gerollten Graphenschicht übertragen, können auch die elektrischen Eigenschaften von Carbon Nanotubes bestimmt werden [455]. Diese Methode liefert selbst für Röhren mit kleinem Durchmesser sehr genaue Ergebnisse, ist allerdings mit hohem Rechenaufwand verbunden [456]. Eine weniger rechenintensive Methode ist die sogenannte Zone Folding Approximation, bei der die zweidimensionale Bandstruktur der  $k$ -Linien eines CNTs mit der Energiedispersionsrelation der ersten Brillouin-Zone von Graphen gefaltet wird. Dabei ist  $\Gamma$  mit  $k_0$  immer ein erlaubter Zustand, was bedeutet, dass eine der Linien durch diesen Punkt verlaufen muss und sich alle weiteren Zustände von diesem her definieren. Obwohl dieses Verfahren mit abnehmendem Durchmesser der betrachteten Nanoröhre aufgrund der Biegung ungenauer wird, liefert es dennoch ausreichend exakte Ergebnisse.

Bei der Zone Folding Approximation stellen die erlaubten Energiezustände einer Kohlenstoff-Nanoröhre eine Reihe von Schnitten durch die zweidimensionale Graphen-Dispersion aus Abbildung 4.5 dar. Da sich im Graphen das  $\pi$ - und das  $\pi^*$ -Band ausschließlich an den Eckpunkten der Brillouin-Zone berühren, ist die Lage der erlaubten Zustände an diesen Punkten besonders interessant. Nur wenn der Eckpunkt K der Energiedispersion von der Verteilung möglicher Zustände geschnitten wird, besitzt die jeweilige Röhre dort auch eine zulässige Wellenfunktion. Lediglich in diesem Fall haben das Valenz- und das Leitungsband eine Energielücke von  $0\text{ eV}$  (Abb. 4.6c) und die Kohlenstoff-Nanoröhre weist metallischen Charakter auf. In allen anderen Fällen weist die Energiedispersionsrelation eine Bandlücke zwischen Valenz- und Leitungsband auf (Abb. 4.7c), wodurch diese Röhren halbleitend sind. Die Abbildungen 4.6 und 4.7 veranschaulichen das Vorgehen der Zone Folding Approximation und stellen eine metallische und eine halbleitende Kohlenstoff-Nanoröhre gegenüber. Deutlich sind die mit der Energiedispersion gefalteten erlaubten Zustände als Linien im dreidimensionalen Modell (a) und in der zweidimensionalen Draufsicht (b) zu erkennen. In den zweidimensionalen Energiedispersionen ist ersichtlich, dass sich bei metallischen

Nanoröhren Leitungs- und Valenzband berühren (Abb. 4.6c), sie dagegen bei halbleitenden Röhren durch eine Bandlücke getrennt sind (Abb. 4.7c).



**Abbildung 4.6:** Energiedispersionsrelation eines (3,3)-CNTs [454]. a) Darstellung der Dispersionsrelation von Graphen mit den überlagerten zulässigen Zuständen des CNTs. b) Projektion der zulässigen Zustände auf die erste Brillouin-Zone von Graphen. In diesem Fall sind die K-Punkte als Energiezustand zulässig. c) Darstellung der zweidimensionalen Dispersion  $W(k_x)$ .



**Abbildung 4.7:** Energiedispersionsrelation eines (4,2)-CNTs [454]. a) Darstellung der Dispersionsrelation von Graphen mit den überlagerten zulässigen Zuständen des CNTs. b) Projektion der zulässigen Zustände auf die erste Brillouin-Zone von Graphen. In diesem Fall sind die K-Punkte als Energiezustand unzulässig. c) Darstellung der zweidimensionalen Dispersion  $W(k_x)$ .

Es lässt sich zeigen, dass eine Wellenfunktion  $k$  am K-Punkt genau dann existiert, wenn  $\frac{n-m}{3}$  bzw.  $\frac{2n+m}{3}$  eine Zahl  $\in \mathbb{Z}$  ist. Aus diesen Bedingungen folgt wiederum, dass Armchair-Nanotubes  $(n,n)$  immer metallischen Charakter aufweisen, Zigzag-Nanotubes  $(n,0)$  nur wenn  $n$  ein Vielfaches von 3 ist und alle anderen Nanoröhren  $(n,m)$  nur bei bestimmten Chiralitäten, welche die genannte Bedingung erfüllen [457]. Ein Drittel aller CNTs weisen metallisches und zwei Drittel halbleitendes Verhalten auf [449, 458], wie es in Abbildung 4.8 an einem Ausschnitt aller möglichen Carbon Nanotubes exemplarisch dargestellt ist. Die Bandlücke der halbleitenden Röhren ist abhängig vom Abstand des nächsten erlaubten Zustandes vom K-Punkt und ergibt sich nach Gleichung 4.7 [443, 459].

$$E_{Gap} = \frac{2\gamma a_{C-C}}{d} \quad (4.7)$$

mit

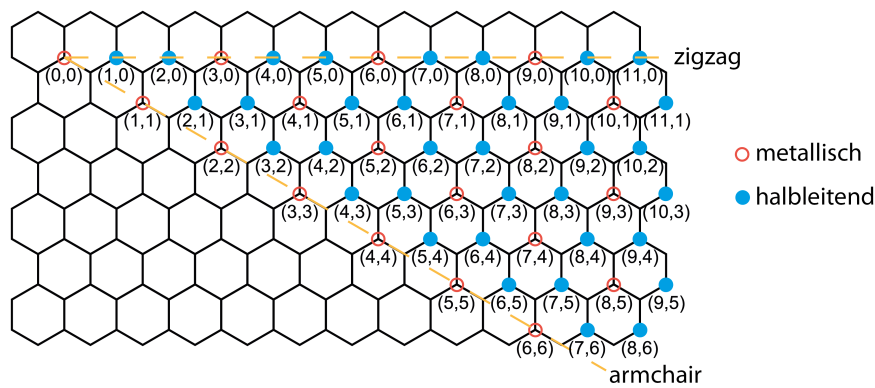
$\gamma$  = Überlappenergie der nächsten Nachbarn im

zweidimensionalen *tight binding*-Modell = 2,5 eV [460–462]

$d$  = Durchmesser der Kohlenstoff-Nanoröhre

$[\gamma]$  = eV

$[d]$  = m



**Abbildung 4.8:** Einteilung der Carbon Nanotubes in metallische (ungefüllter Kreis) und halbleitende (gefüllter Kreis) Röhren. Das Schema lässt sich periodisch fortsetzen.

Ist diese Bandlücke sehr klein, kann bereits die thermische Energie bei Raumtemperatur ( $26,85^\circ\text{C} = 300\text{ K}$ ) von  $E_{\text{th}} = 25,85\text{ meV}$  ausreichen, um Elektronen ins Leitungsband zu heben. Damit weisen Nanoröhren mit einem Durchmesser  $\geq 140\text{ nm}$  bei Raumtemperatur quasi metallisches Verhalten auf, alle übrigen lediglich mit einer Wahrscheinlichkeit von einem Drittel. Durch die Biegung der Seitenwände einer Kohlenstoff-Nanoröhre ändern sich neben dem Abstand zwischen zwei Kohlenstoffatomen  $a_{\text{C-C}}$  auch die Winkel der Hexagone minimal im Vergleich zu einer planaren Graphen-Schicht. Die Bandlücke von  $0\text{ eV}$  bei Graphen resultiert jedoch gerade aus der Symmetrie der Hexagone. Die Krümmung verursacht daher eine geringe Verschiebung der K-Punkte innerhalb der Brillouin-Zone, wodurch sich das  $\pi$ - und das  $\pi^*$ -Band nicht mehr exakt an diesen Punkten berühren [455, 457]. Da bei Armchair-Nanoröhren der K-Punkt entlang der Linie der möglichen Zustände verschoben wird, behalten diese Nanoröhren ihren rein metallischen Charakter. Bei allen anderen Röhren öffnet sich durch die Biegung eine Bandlücke von etwa  $10\text{ meV}$ , die invers proportional zu  $d^2$ , abhängig von der Chiralität und für Zigzag-Nanotubes am größten ist [463–465]. Somit lassen sich insgesamt drei verschiedene Arten von Kohlenstoff-Nanoröhren unterscheiden [466]:

- Metallische Kohlenstoff-Nanoröhren mit einer Bandlücke von  $0\text{ eV}$
- Nahezu metallische Kohlenstoff-Nanoröhren mit einer Bandlücke von ca.  $10\text{ meV}$ , die wegen dieser kleinen, bei Raumtemperatur zu vernachlässigenden Bandlücke, auch quasi-metallisch genannt werden [443, 467]
- Halbleitende Kohlenstoff-Nanoröhren mit einer größeren Bandlücke

Durch die Abwesenheit von Streuzentren in defektfreien, metallischen Carbon Nanotubes besitzen Elektronen mittlere freie Weglängen von  $400\text{ nm}$  bis  $30\text{ }\mu\text{m}$  [468–470]. Bei Metallen sind dies im Vergleich einige  $\text{\AA}$  bis wenige  $\text{nm}$  [471, 472]. Aufgrund der großen freien Weglängen lassen sich extrem hohe Stromdichten von bis zu  $10^{10}\text{ A/cm}^2$  erreichen, die auf eine geringe Anfälligkeit für Elektromigration schließen lassen [473, 474]. Diese Eigenschaften werden durch Defekte, wie z. B. Pentagone oder Heptagone in der Wabenstruktur, durch die Knicke entstehen oder Kontakte zwischen einzelnen Röhren (Intertubkontakte) stark verschlechtert [475, 476].

Bisher wurden nur die elektrischen Eigenschaften einwandiger Kohlenstoff-Nanoröhren diskutiert. MWNTs bestehen aus mehreren, coaxial geschachtelten SWNTs unterschiedlicher Struktur mit einem Abstand zwischen den Röhren von  $3,42 - 3,75\text{ \AA}$  [477]. Theoretische Betrachtungen und experimentelle Untersuchungen zeigen, dass Einflüsse zwischen den einzelnen Röhren in mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren auf die Bandstruktur bei Raumtemperatur vernachlässigbar sind und die Röhren deshalb ihren jeweiligen Charakter beibehalten [478, 479]. MWNTs weisen mit



sehr hoher Wahrscheinlichkeit metallischen Charakter auf, da eine einzige leitende Röhre innerhalb der verschachtelten Röhren ausreicht, dass die gesamte Röhre leitend wird [462, 480]. Da mehrwandige Röhren üblicherweise einen großen Durchmesser aufweisen, ist des Weiteren die Bandlücke von möglichen halbleitenden Röhren aufgrund des Zusammenhangs  $E_{Gap} \propto \frac{1}{d}$  klein und bei Raumtemperatur möglicherweise zu vernachlässigen [481].

### 4.1.3 Mechanische Eigenschaften

Die mechanischen Eigenschaften eines Materials bestimmen sich hauptsächlich aus der Stärke der Bindung zwischen einzelnen Atomen. Wie die elektrischen Eigenschaften sind auch die mechanischen Eigenschaften sehr mit denen von Graphit verwandt. Da die C-C-Doppelbindung als eine der stärksten Bindungen überhaupt gilt, zählen Carbon Nanotubes zu den stabilsten Fasern [462, 482, 483]. Durch die Biegung der Seitenwände einer Nanoröhre wird die mechanische Spannung und damit die Energie erhöht. Daraus folgt, dass die Spannung mit abnehmendem Röhrendurchmesser größer wird und damit Nanoröhren mit sehr kleinem Durchmesser weniger stabil sind als Röhren mit großem Durchmesser. Diese Eigenschaften sind unabhängig von der Chiralität und dem Winkel der Nanoröhre, aber abhängig vom Durchmesser. Die Wabenstruktur einer Graphitschicht wird durch die starken  $\sigma$ -Bindungen bestimmt. Demnach folgt die hohe Stabilität entlang der Achse der Röhre aus einer Betrachtung der elastischen Eigenschaften einer solchen Schicht. Da ein SWNT aus nur einer einzigen Wand besteht und es deshalb keine Wand-Wand-Interaktionen gibt, sind SWNTs orthogonal zur Röhrenachse sehr elastisch. Es können generell große Biegungen ohne Zerstörung der Wabenstruktur erreicht werden [484], wobei sich CNTs selbst bei großen Biegungen elastisch verhalten und bei Entlastung wieder ihre ursprüngliche Form annehmen.

Die mechanischen Eigenschaften von MWNTs werden durch die Wechselwirkungen zwischen den Wänden der einzelnen Röhren beeinflusst, welche hierbei das Elastizitätsmodul der Röhre erhöhen. Mehrwandige Röhren besitzen eine höhere Anfälligkeit für Defekte, was zu einer starken Schwankung der Werte führen kann [485, 486]. Theoretische Berechnungen und Experimente an defektfreien CNTs zeigen ein E-Modul und eine Zugfestigkeit, welche sogar die Werte von Diamant übersteigen. Für SWNT liegt das E-Modul bei etwa 1 TPa und bei MWNTs bei 270 - 950 GPa [452, 487, 488]. Auch die Zugfestigkeit von Kohlenstoff-Nanoröhren ist außergewöhnlich hoch. Reißen herkömmliche, harte Materialien aufgrund von Defekten im Material bei einer Spannung von  $\leq 1\%$ , so liegt dieser Punkt bei CNTs bei etwa 15% [486], was zu einer Zugfestigkeit von etwa 150 GPa führt. Dieser hohe Wert wird auf das elastische Verdrehen und Verknicken der Röhren zurückgeführt, wodurch Spannungen abgebaut werden können [489]. Da sich jedoch durch die Spannungen die Struktur der Röhren verändert, können sich auch die elektrischen Eigenschaften unter solchen Belastungen verändern. Die mechanischen Eigenschaften sind in Tabelle 4.2 für SWNTs, MWNTs, Karbonfaser und Stahl gegenübergestellt.

**Tabelle 4.2:** Mechanische Eigenschaften, Dichte, E-Modul, Zugfestigkeit sowie die auf die Dichte bezogene und auf die Zugfestigkeit von Stahl normierte Zugfestigkeit von einwandigen und mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren im Vergleich zu Karbonfasern und Stahl [487, 488, 490–495].

	Dichte in g/cm <sup>3</sup>	E-Modul in GPa	Zugfestigkeit in GPa	Zugfestigkeit/Dichte in GPa cm <sup>3</sup> /g (normiert)
SWNT	1,4	~1000	13 - 65	101 - 504
MWNT	1,8	270 - 950	11 - 150	66 - 905
Karbonfaser	1,6	152	2,1	14,25
Stahl	7,6	207	0,7	1

---

#### 4.1.4 Chemische Eigenschaften

---

Durch eine chemische Funktionalisierung der Seitenwände oder der Enden von Kohlenstoff-Nanoröhren können deren Eigenschaften, wie z. B. die Löslichkeit in Flüssigkeiten, verändert werden [433, 496]. Dabei werden die reinen Kohlenstoff-Nanoröhren meist zuerst mit einer Säure oxidiert, um Carboxylgruppen an die Nanoröhren zu binden. In einem weiteren Schritt werden über kovalente oder nicht-kovalente Bindungen, wie Van-der-Waals-Bindungen, Ionenbindungen oder Dipol-Wechselwirkungen, zusätzliche Moleküle wie beispielsweise Nukleinsäuren, Enzyme, Metallkomplexe oder Nanopartikel an diese Gruppen gebunden [497–499]. Aufgrund der energetisch günstigen Bindung der Kohlenstoff-Hexagone ist es relativ schwierig, die defektfreien Seitenwände über eine kovalente Bindung zu funktionalisieren. An den Enden lassen sich durch die dort befindlichen freien Bindungen bei offenen Enden bzw. vorhandenen Pentagone in Deckeln von geschlossenen Röhren deutlich einfacher kovalente Funktionalisierungen durchführen [498]. Die Seitenwände von Kohlenstoff-Nanoröhren bestehen in Realität allerdings nicht nur aus Hexagonen, sondern etwa 1 - 3% der Kohlenstoff-Atome sind an einem Defekt beteiligt, d. h. an einem Penta- oder Heptagon. An die dort befindlichen Doppelbindungen können funktionale Gruppen gut hinzugefügt werden [500, 501]. Eine weitere Möglichkeit der Funktionalisierung bieten additive Reaktionen, bei denen die funktionalen Gruppen nicht über Carboxylgruppen, sondern direkt an eine Defektstelle oder gar die intakte Seitenwand gebunden werden. Oftmals erfordert eine solche Reaktion Temperaturen von über 250°C. Durch eine Funktionalisierung können CNT-basierte Gas- und Biosensoren realisiert werden. Hierbei binden die zu detektierenden Moleküle nach einem Schlüssel-Schloss-Prinzip an die aktiven Gruppen der CNTs und verändern deren elektrische Eigenschaften, z. B. die Leitfähigkeit oder das An/Aus-Verhalten eines CNT-Feldeffekttransistors [502–504]. Darüber hinaus können die Wechselwirkungen zu biologischen Zellen durch eine Funktionalisierung modifiziert werden. Somit können CNTs dazu verwendet werden, DNS in Zellen zu schleusen [505–507] oder auch Krebszellen gezielt zu infiltrieren, die anschließend durch Erhitzen der Nanoröhren mittels Infrarotstrahlung zerstört werden können [435].

---

#### 4.1.5 Synthese

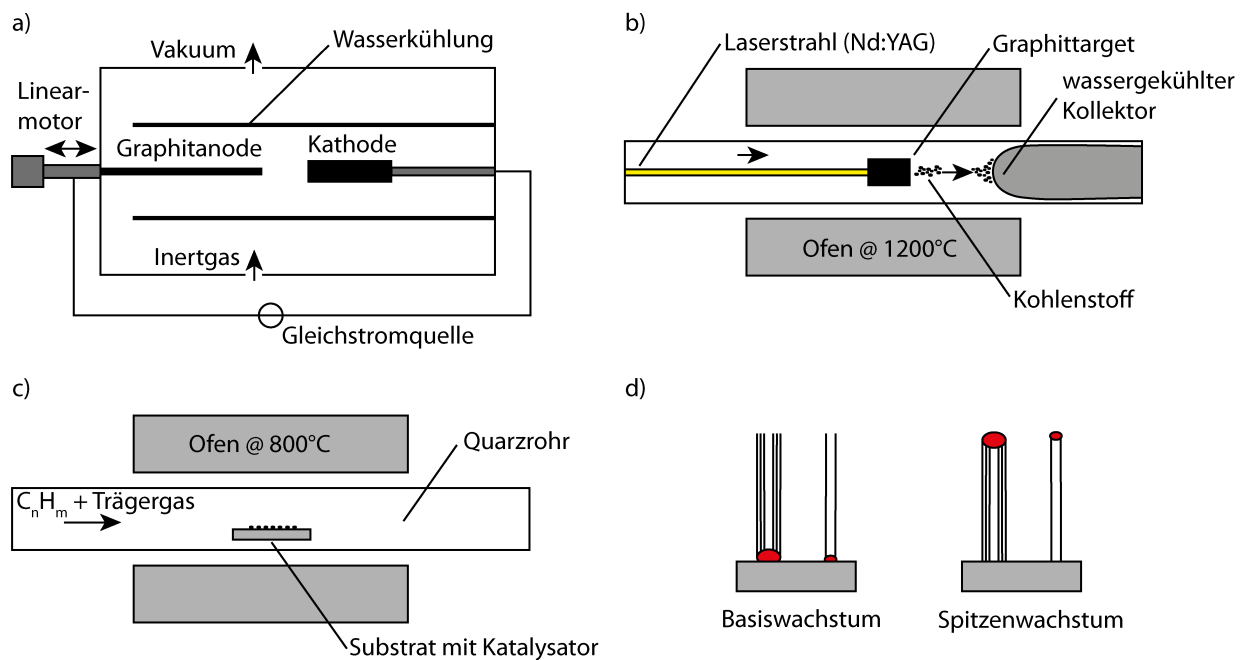
---

Kohlenstoff-Nanoröhren werden durch Lichtbogen-Verdampfung (engl. *arc discharge*, Abb. 4.9a) [508, 509], Laser-Verdampfung (engl. *laser ablation*, Abb. 4.9b) [510, 511] oder durch chemische Gasphasenabscheidung auf Katalysatorschichten (engl. *chemical vapor deposition*, CVD, Abb. 4.9c) [512–514] bzw. in Templaten aus anodisiertem Aluminiumoxid [515–517] synthetisiert. Bei der Lichtbogen-Verdampfung fließt ein Strom von 50 - 100 A bei einer Spannung von 20 - 30 V in einer Edelgasatmosphäre durch zwei Kohlenstoffelektroden, wodurch Prozesstemperaturen von über 1 000°C entstehen und sich Kohlenstoff-Nanoröhren an der Kathode bilden. Werden reine Graphitelektroden verwendet, entstehen hauptsächlich MWNTs mit einer typischen Länge von etwa 10 µm und einem Durchmesser von ca. 4 - 30 nm [480, 518]. 1992 konnten Ebbesen und Ajayan mit diesem Prozess erstmals große Mengen, d. h. mehrere Gramm, reine MWNTs herstellen [509]. Durch Hinzufügen geringer Mengen von Übergangsmetallen wie beispielsweise Eisen (Fe), Kobalt (Co) oder Nickel (Ni) als Katalysator zur Anode entstehen auch SWNTs [519–522]. Ebenso können durch geeignete Prozessparameter hauptsächlich doppelwandige Nanoröhren (DWNTs) synthetisiert werden [523]. Ein Großteil aller auf diese Weise hergestellten Röhren (MWNTs, DWNTs und SWNTs) liegen durch starke Van-der-Waals Kräfte zwischen den einzelnen CNTs als Bündel vor.

Die Laser-Verdampfung wurde 1995 erstmals erfolgreich zur Herstellung sowohl von MWNTs [524] als auch von SWNTs [525] angewendet. Bei dieser Methode wird ein kohlenstoffhaltiges Target



mit Hilfe eines Lasers bei Prozesstemperaturen von etwa 1 200°C verdampft. Die Kohlenstoff-Atome formen in einem Gasstrom Nanoröhren, die am Ende der Reaktionskammer an einem kalten Kollektor abgeschieden werden. Wenn das Target auch Katalysatormaterialien enthält, entstehen hauptsächlich Bündel aus jeweils 100 - 500 SWNTs. Als Nebenprodukte entstehen Fullerene, Polyeder aus Graphit mit eingeschlossenen Metallpartikeln und amorpher Kohlenstoff, die entweder als Partikel oder als Schicht die Nanoröhren verunreinigen. Diese Nebenprodukte können durch Reinigungsschritte wie z. B. Oxidation und Verbrennung [526–528], Waschen und Filtern [529, 530] oder komplexere Reinigungsabfolgen, die meist die genannten Prozesse als einzelne Schritte beinhalten [531, 532], entfernt werden. Die jeweilige Reinigungsvorschrift muss hierbei auf die genaue Art der Herstellung abgestimmt sein [533], um die Nanoröhren zwar zu reinigen, nicht aber zu beschädigen.

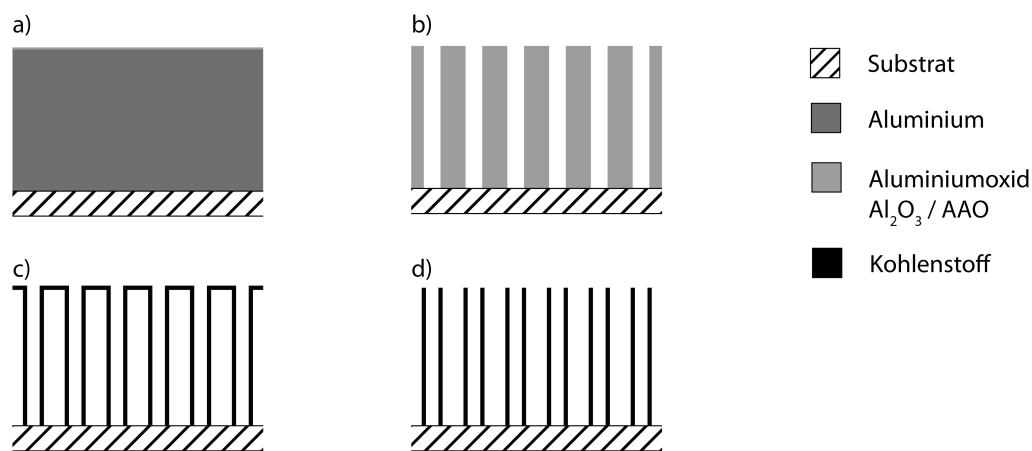


**Abbildung 4.9:** Methoden zur CNT Synthese. In a) ist das Lichtbogen-Verdampfen dargestellt, in b) das Laser-Verdampfen und in c) die chemische Gasphasenabscheidung. In d) sind die Wachstumsarten, Basiswachstum und Spitzenwachstum für mehrwandige (jeweils links) und einwandige Nanoröhren (jeweils rechts) gegenübergestellt.

Sowohl bei der Lichtbogen-Verdampfung als auch bei der Laser-Verdampfung entstehen meist Bündel von SWNTs und MWNTs. Einzelne SWNTs wurden 1998 zuerst von einer Gruppe um Hongjie Dai [534] durch chemische Gasphasenabscheidung hergestellt, wobei schon vor der Entdeckung der Kohlenstoff-Nanoröhren mit Hilfe dieses Verfahrens Graphitstrukturen hergestellt wurden [535–537]. Heute ist diese Methode die am besten erforschte und weit verbreitetste, um in großen Mengen reine CNTs kontrolliert zu synthetisieren. Dabei kann durch die Prozessparameter bestimmt werden, ob einwandige oder mehrwandige CNTs entstehen. Im CVD-Verfahren wird ein kohlenstoffhaltiges Gas, wie z. B. Methan ( $\text{CH}_4$ ) [514, 518], Acetylen ( $\text{C}_2\text{H}_2$ ) [538, 539], Kohlenmonoxid ( $\text{CO}$ ) [540, 541], Ethen ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ) [542, 543] oder Benzen ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) [513] mit anderen Prozessgasen wie z. B. Wasserstoff ( $\text{H}_2$ ) und Argon ( $\text{Ar}$ ) an einem Katalysator vorbei geströmt [544]. Dieser liegt meist als Nanopartikel aus Eisen, Kobalt oder Nickel vor. Beim Wachstumsprozess lagern sich die Kohlenstoffatome an den Katalysator-Partikeln ab und bilden für die Atome energetisch günstige Röhren. Hierbei wird zwischen zwei verschiedenen Wachstumsarten unterschieden, die in Abbildung 4.9d gegenübergestellt sind. Beim Basiswachstum (engl. *Base-Growth*) bleibt das Partikel auf dem Substrat liegen und die Nanoröhre wächst von diesem weg. Beim Spit-

zenwachstum (engl. *Tip-Growth*) wächst die Röhre auf dem Partikel, schiebt diesen aber mit sich vom Substrat weg [539]. Da die Prozesstemperatur mit 500 - 800°C im Vergleich zu den Verdampfungsmethoden relativ gering ist, können sehr reine CNTs mit einer geringen Anzahl von Wänden entstehen, die für die weitere Prozessierung nicht besonders gereinigt werden müssen. Die Größe der Katalysatorpartikel bestimmt hierbei die Anzahl der Wände, sehr kleine Nanopartikel mit einem Durchmesser von 1 - 5 nm resultieren in einwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren, größere mit einem Durchmesser von bis zu 50 nm dagegen in mehrwandigen [545]. Durch katalytisches Wachstum lassen sich sowohl ungeordnete als auch vertikal ausgerichtete Kohlenstoff-Nanoröhren (engl. *vertically aligned Carbon Nanotubes*, VACNTs) herstellen [546–548].

Um vertikales Wachstum zu erreichen, müssen die Katalysatorpartikel genau soweit auseinanderliegen, dass die einzelnen Röhren durch Van-der-Waals-Kräfte zu einem vertikalen Wachstum gezwungen werden. Alternativ lassen sich vertikal ausgerichtete Kohlenstoff-Nanoröhren durch einen Templat-gestützten Wachstumsprozess erreichen, wie es in Abbildung 4.10 dargestellt ist [515, 516]. Dabei wird eine Form (Templat) aus temperaturstabilem, anodisiertem Aluminiumoxid (AAO) in einem CVD-Prozess mit Kohlenstoff beschichtet. Nach Entfernen der Aluminiumoxidform durch nasschemisches Ätzen bleiben vertikal ausgerichtete, mehrwandige CNTs auf dem Substrat zurück. Poröses Aluminiumoxid kann hierfür in einem selbstorganisierenden (engl. *self-assemble*) Prozess hergestellt werden [111, 549, 550]. Hierfür wird Aluminium auf den Flächen abgeschieden, auf denen später die Nanostrukturen entstehen sollen. Diese dienen anschließend als Anoden in einem Anodisierungsbad (z. B. 0,3-molare Oxalsäure) während ein Platindraht als Kathode verwendet wird. Durch das Anlegen einer Spannung von üblicherweise 40 - 50 V entsteht eine hexagonale Wabenstruktur aus porösem Aluminiumoxid. Nach Anodisieren können die Poren durch nasschemisches Ätzen auf Durchmesser von 4 - 200 nm erweitert werden.



**Abbildung 4.10:** Synthese von vertikal ausgerichteten Kohlenstoff-Nanoröhren mittels porösem Aluminiumoxid. a)-b) Eine poröse Schicht Aluminiumoxid  $\text{Al}_2\text{O}_3$  wird aus einer Aluminiumschicht auf einem Substrat durch einen Anodisierungsprozess und Ätzen hergestellt. c) In einem CVD-Prozess lagert sich Kohlenstoff an dieser AAO-Oberfläche ab und es entstehen Kohlenstoff-Nanoröhren in den Poren. d) Auf der Oberfläche abgeschiedener Kohlenstoff wird durch Plasmaätzen entfernt. Nach Entfernen des Aluminiumoxids bleiben freistehende, vertikal ausgerichtete Kohlenstoff-Nanoröhren auf dem Substrat zurück.

#### 4.1.6 Biokompatibilität

Aufgrund der positiven Eigenschaften von Kohlenstoff-Nanoröhren, wie die geordnete, quasi eindimensionale Struktur, das geringe Gewicht, die hohe mechanische Stabilität, die hohe elektrische

und thermische Leitfähigkeit sowie die große Oberfläche wird dieses Material seit einigen Jahren auch auf biologische Anwendungen hin untersucht. Mögliche Anwendungsgebiete sind Biosensoren [504], Elektrodenmaterialien [117] oder Wachstumssubstrate für Zellen [551]. Auch ist es mittels Funktionalisierung möglich, DNS [434, 552], Ribonukleinsäure (RNS) [553, 554], Proteine [506] oder Medikamente [23, 24, 555, 556] an CNTs zu binden und diese in Zellen und sogar den Zellkern einzuschleusen. Dabei haben CNTs den Vorteil, dass sie aufgrund ihres Durchmessers von nur wenigen Nanometern in die Zellen eindringen können, aber aufgrund der Länge sehr große Moleküle, wie beispielsweise DNS-Stränge, an die Nanoröhren gebunden und in die Zelle transportiert werden können [504]. Trotz des großen Potentials, das Nanomaterialien im Allgemeinen und Kohlenstoff-Nanoröhren im Speziellen aufweisen, müssen die Bedenken von Biologen, Physiologen oder Neurologen über die Bioverträglichkeit und mögliche toxische Auswirkungen diskutiert werden. CNTs haben einen zytotoxischen Effekt, wenn diese in Flüssigkeiten oder Gasen gelöst aufgenommen werden [557–559]. Nach Applikation einer Dispersion von CNTs können toxische Reaktionen hauptsächlich der Lunge [560–562] und der Haut [563] beobachtet werden. Hierbei scheint die Wirkung von Kohlenstoff-Nanoröhren von mehreren Faktoren und Parametern, wie Dosis, Synthese der Nanomaterialien, Reinheit (Anteil von amorphem Kohlenstoff sowie Katalysatorpartikeln), Funktionalisierung und Größe, abzuhängen [37, 564–569]. Das toxische Verhalten der Nanoröhren kann dabei auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden.

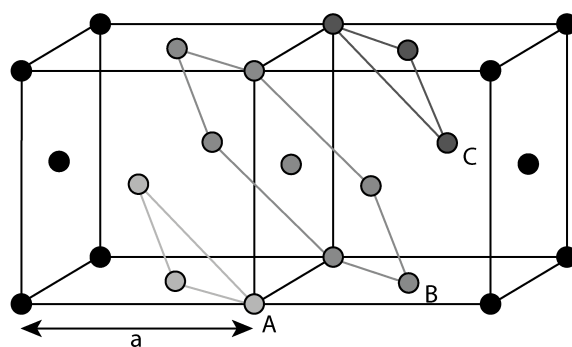
Alle Fasern, die einen Durchmesser von weniger als 3 µm, eine Länge von mehr als 20 µm besitzen und nur sehr schwer in kleinere Bestandteile zerbrochen werden können, gelten als gesundheitsgefährdend bzw. toxisch [570]. Kohlenstoff-Nanoröhren können daher inflammatorische Reaktionen allein durch ihre Größe und Struktur hervorrufen [37, 571]. CNTs werden zwar als Fremdkörper erkannt, können aber aufgrund der Größe nicht oder nur sehr langsam durch Fresszellen (Phagozyten) entfernt werden, was schließlich zu Entzündungen führt [572–574]. Sehr kurze Nanoröhren können dagegen abtransportiert werden, weshalb diese weniger Entzündungen verursachen [557]. Es ist allerdings auch möglich, dass Kohlenstoff-Nanoröhren durch die Membran gelangen und sich im Cytoplasma und sogar innerhalb des Zellkerns anlagern [505, 569, 575–578]. Daraus resultierende Barrieren für Ionen- und Teilchenbewegungen können bei hohen Konzentrationen den Zelltod (Apoptose) auslösen. Der genaue Aufnahmemechanismus scheint abhängig von den Zellen und den verwendeten Kohlenstoff-Nanoröhren zu sein. In einigen Fällen dringen die CNTs über einen passiven Mechanismus in die Zelle ein [555, 576, 579], in anderen Fällen nehmen die Zellen die Nanoröhren über einen aktiven Mechanismus unter Aufwendung von Energie auf (Endozytose) [506, 507].

Ein anderer möglicher Grund für die toxische Wirkung ist eine erhöhte Konzentration von reaktiven Ionen im Umfeld der Zellen. Solche Radikale und reaktiven Sauerstoffspezies (engl. *reactive oxygen species*, ROS) sind normale Abfallprodukte im Stoffwechsel der Zelle (Metabolismus) und werden durch Enzyme wieder abgebaut bzw. unschädlich gemacht. Steigt die Konzentration der ROS jedoch an, können diese die Zellen schädigen und sogenannten oxidativen Stress auslösen [580]. Dies bedeutet, dass die freien Radikale Proteine, Lipide und sogar die DNS zerstören, was schließlich zum Zelltod führt [581–583]. Hierbei wird wahrscheinlich die Bildung der reaktiven Ionen direkt durch Kohlenstoff-Nanoröhren initiiert [563, 584, 585]. Jedoch ist es auch möglich, dass CNTs Zellmechanismen blockieren, die solche reaktiven Ionen entfernen [583, 586] und dadurch zu einer erhöhten Konzentration beitragen. Ebenfalls kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass die toxische Wirkung durch die an den CNTs befindlichen Katalysatorpartikel wie Nickel oder Eisen und nicht durch die Kohlenstoffstrukturen selbst hervorgerufen wird [505, 563, 585, 587]. Eine toxische Wirkung von CNTs, die als Beschichtung oder fest haftende Strukturen auf Substraten verwendet werden, kann dagegen nicht beobachtet werden, da bei einer solchen Anwendung keine „freien“ Nanoröhren zur möglichen Aufnahme in Zellen vorhanden sind. Im Gegensatz zu Nanoröhren in Dispersion werden sogar positive Auswirkungen auf biologische

Zellen beobachtet [588]. Sowohl funktionalisierte als auch nicht-funktionalisierte Kohlenstoff-Nanoröhren eignen sich als hervorragende Wachstumssubstrate [113, 589–593], auf denen Zellen sehr gut adhären und durch die bei Neuronen die Neuritbildung (Verzweigung, Dichte, Anzahl der Wachstumskegel) beeinflusst wird [87, 594–597]. Das Ruhepotential, die Zeitkonstante der Membran und der Signalverlauf von Aktionspotentialen, alles Indikatoren für die Vitalität der Zellen, werden von CNT-Substraten allerdings nicht verändert [590, 591]. Kohlenstoff-Nanoröhren sind damit ein viel versprechendes Material für zukünftige Anwendungen in der Biotechnologie. Hierbei sind besonders fest haftende Kohlenstoff-Nanoröhren, sowohl funktionalisierte als auch nicht-funktionalisierte, als toxisch unkritisch einzustufen.

## 4.2 Gold-Mikro- und Nanosstrukturen mit hohem Aspektverhältnis

Neben den ausführlich diskutierten Kohlenstoff-Nanoröhren werden in dieser Arbeit auch Gold-Nanodrähte bzw. Gold-Submikrodrähte als weitere eindimensionale Nanostrukturen eingesetzt. Diese finden neben der Biomedizin [27, 598] auch Anwendung als elektrisches Kontaktmaterial [599, 600], wieder lösbare Bondverbindung [601], in Sensoren [602, 603] oder für Feldemissionsanwendungen [604, 605]. Gold kristallisiert im kubisch flächenzentrierten (kfz, engl. *face centered cubic*, fcc) Gitter, das in Abbildung 4.11 dargestellt ist. Dieses Gitter stellt mit einer Packungsdichte von etwa 74% die kubisch dichteste Kugelpackung dar und besitzt eine Stapelfolge ABCABC... sowie eine Gitterkonstante  $a = 410 \text{ pm}$  [606], die für alle Raumrichtungen gleich ist.



**Abbildung 4.11:** Kubisch flächenzentriertes Kristallgitter von Gold mit den Ebenen ABC.

Ähnlich wie bei monokristallinem Silizium erfolgt auch die Nomenklatur einer monokristallinen Goldoberfläche über die Miller'schen Indizes, so zum Beispiel Au(111), Au(110) oder Au(100). Gold-Nanodrähte weisen ab einem Durchmesser von  $> 2 \text{ nm}$ , d. h. etwa dem fünffachen der Gitterkonstante, dieses kubisch flächenzentrierte Gitter auf und können als *Bulk*-Material angesehen werden. Drähte mit einem geringeren Durchmesser zeigen nicht kristalline Gitterstruktur. Durch Variation der Syntheseparameter können verschieden orientierte monokristalline oder polykristalline Gold-Nanodrähte hergestellt werden [607–609], wobei Nanostrukturen mit einem Durchmesser  $> 60 \text{ nm}$  meist polykristallin sind [610].

### 4.2.1 Elektrische und nichtelektrische Eigenschaften

Da Nanodrähte mit einem Durchmesser  $< 2 \text{ nm}$  keine kristalline Gitterstruktur besitzen, weisen sie im Vergleich zum *Bulk*-Material eine leicht geringere elektrische Leitfähigkeit [611, 612] auf, die bis zu einem Durchmesser von etwa  $60 \text{ nm}$  mit dem Drahtdurchmesser steigt. Ab diesem Durchmesser bleibt die elektrische Leitfähigkeit konstant und die Drähte zeigen typisches polykristallines

---

Verhalten [613]. Im metallischen Kristallgitter sind Elektronen delokalisiert, d. h. nicht an Atome gebunden, sondern im Leitungsband frei beweglich und die mittlere freie Weglänge beträgt etwa 50 nm [614, 615]. Da diese größer sein kann als die Dimensionen eines 1D-Nanopartikels, sind keine Stöße im Volumen, sondern nur an der Oberfläche zu erwarten. Werden Nanopartikel mit Licht von einer Wellenlänge angeregt, die im Bereich der Wellenlänge der Oberflächenenergie liegt, kann es durch kohärente Interaktion von Elektronen im Leitungsband zu Resonanz an der Oberfläche kommen. Die Resonanzbedingungen, bei denen es zu diesen Oberflächenplasmonen kommt, sind hierbei abhängig von der Form, Größe und der Dielektrizitätszahl des Nanopartikelmaterials sowie der Dielektrizitätszahl des umgebenden Mediums.

Besonders in medizinischen Anwendungen sind Gold-Nanopartikel aufgrund ihres inerten Verhaltens, der Biokompatibilität von Gold sowie der bekannten Oberflächenchemie von hohem Interesse [616]. Bei der Thermotherapie wird beispielsweise versucht, Nanopartikel gezielt in Tumorgewebe anzureichern und anschließend durch ein externes Magnetfeld oder Strahlung Energie zugeführt. Meist wird eine Infrarotstrahlung mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 800$  nm eingesetzt, da menschliches Gewebe bei dieser Wellenlänge eine hohe Transparenz aufweist [616]. Runde Nanopartikel besitzen eine feste Resonanzfrequenz der Oberflächenplasmonen, die nicht auf diese benötigte Wellenlänge eingestellt werden kann. Nanostäbe und -drähte besitzen zwei solcher Resonanzfrequenzen bzw. -wellenlängen, eine longitudinale im nahen Infrarotbereich und eine transversale um 520 nm. Die longitudinale Resonanzwellenlänge ist sensitiv auf das Aspektverhältnis und beträgt etwa 600 nm für ein AR von 2,5 und etwa 1050 nm für ein AR von 7,5 [617–619]. Somit kann die Resonanzfrequenz der Oberflächenplasmonen von eindimensionalen Nanostrukturen auf das optische Fenster des Gewebes eingestellt werden. Durch Aufnahme der Energie in Form von Schwingungen entsteht Wärme, die an das umliegende Gewebe abgegeben wird und auf diese Weise Tumorgewebe zerstören kann [26, 620, 621]. Diese Plasmonenresonanz der Gold-Nanopartikel kann darüber hinaus auch für Fluoreszenzanwendungen eingesetzt werden [442, 622], bei der die Gold-Nanostrukturen als Marker eingesetzt werden. Die mechanischen Eigenschaften von Gold-Nanodrähten, wie das E-Modul und die Zugfestigkeit, entsprechen denen des *Bulk*-Materials mit etwa 79 GPa bzw. 1,5 GPa [610, 623, 624], wobei die Zugfestigkeit bei kleineren Drahtdurchmessern von unter 10 nm sogar steigt [625].

---

#### 4.2.2 Synthese

---

Gold-Nanostäbe und -Nanodrähte können entweder über eine templatfreie oder eine templatbasierte Synthese hergestellt werden. Mit Hilfe der ersten Methode lassen sich lediglich Aspektverhältnisse von typischerweise 5 bis maximal 18 erzielen, dagegen können über Template Aspektverhältnisse  $> 100$  erzielt werden. Die templatbasierte, galvanische Synthese von Nanostrukturen ist hierbei nicht auf Gold beschränkt, da sich durch den Einsatz verschiedener Elektrolyte auch Nanostäbe und -drähte aus anderen Materialien herstellen lassen. Eine mögliche Vor-Ort-Synthese zur Integration in ein Mikrosystem lässt sich durch die templatbasierte Synthese leichter realisieren als mittels templatfreier und wird in Abschnitt 5.3 beschrieben.

---

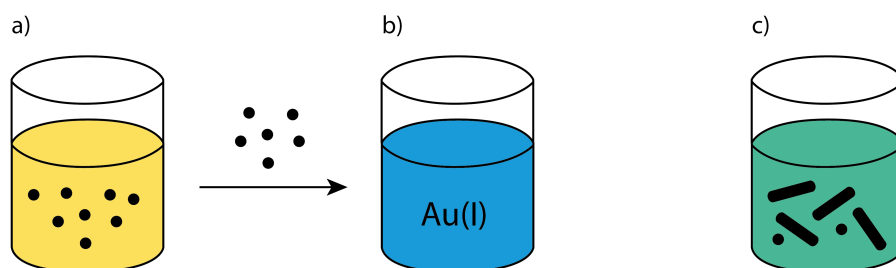
#### Templatfreie Synthese von Nano- und Submikrodrähten

---

Das photochemische, das elektrochemische und das Katalysator initiierte (engl. *seed-mediated*) Verfahren können bei der templatfreien Synthese unterschieden werden. Alle diese Methoden setzen Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) als grenzflächenaktive Substanz (engl. *surface active agent*, *surfactant*) ein [441, 616] und können lediglich Nanostrukturen mit einer Länge kleiner



2  $\mu\text{m}$  synthetisieren [626]. Bei der photochemischen Methode werden Gold-Nanodrähte durch Bestrahlung eines CTAB-basierten Elektrolyten mit UV-Strahlung einer Wellenlänge  $\lambda = 254\text{ nm}$  gewonnen. Damit das Aspektverhältnis kontrolliert werden kann und das Wachstum von sphärischen Nanopartikeln unterdrückt wird, werden dem Elektrolyten  $\text{AgNO}_3$  sowie Tetradodecylammoniumbromid (TCAB) als weitere grenzflächenaktive Substanzen hinzugegeben. Die Prozesszeit von bis zu 48 Stunden kann durch eine zusätzliche chemische Reduktion von  $\text{Au(III)}$  zu  $\text{Au(I)}$  mithilfe von Ascorbinsäure beschleunigt werden [627, 628]. Die elektrochemische Methode verwendet ebenfalls CTAB zusammen mit einer weiteren grenzflächenaktiven Substanz wie beispielsweise TCAB als Elektrolyt. Durch Elektrolyse zwischen einer Goldanode und einer Platinkathode entstehen monokristalline Gold-Nanostäbe mit einem mittleren Durchmesser von etwa 10 nm. Durch Zufügen von Silber in den Elektrolyten kann das Aspektverhältnis der Stäbe kontrolliert und zwischen 1 und 7 eingestellt werden [629–633]. Die Katalysator initiierte Methode ist weit verbreitet und wird überwiegend eingesetzt. Deren Vorteile sind die Vielfalt der einstellbaren Aspektverhältnisse zwischen 1 und 18 sowie die geringe Komplexität des Prozesses [616]. Bei diesem Verfahren werden in einem ersten Schritt Gold-Nanosphären mit einem Durchmesser  $\leq 5\text{ nm}$  als Impfkristalle hergestellt und anschließend in das eigentliche Synthesebad gegeben, in dem an den Nanopartikeln eindimensionale Nanostrukturen entstehen (vgl. Abb. 4.12). Die genaue Zusammensetzung dieses Bades kann variieren, enthält aber meist  $\text{Au(I)}$  und CTAB [634–637]. Durch Wahl der Reaktionsparameter Stoffkonzentrationen, pH-Wert und Prozesszeit können das Aspektverhältnis und der Anteil an Nanosphären bestimmt werden.



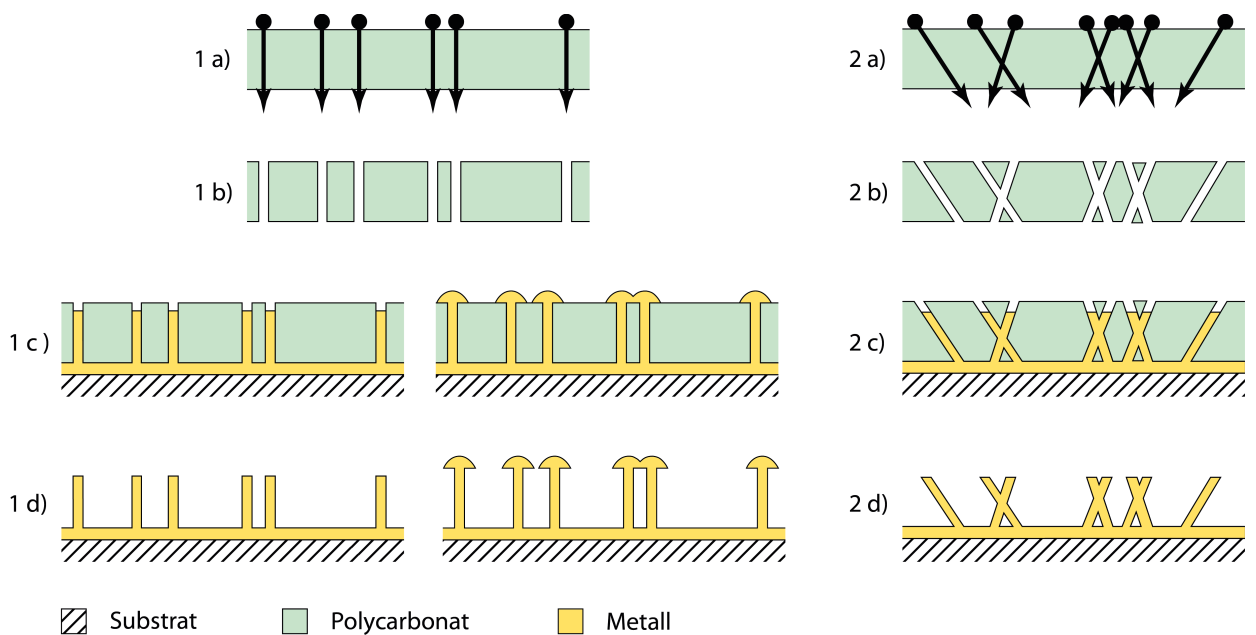
**Abbildung 4.12:** Katalysator initiierte Synthese von Gold-Nanostäben. a) In einer ersten Lösung werden Nano-Impfkristalle hergestellt, b) die in ein Wachstumsbad überführt werden. c) In diesem entstehen durch Redoxreaktionen an den Impfkristallen Gold-Nanostäbe und -drähte.

## Templatbasierte Synthese von Nano- und Submikrodrähten

Bei der templatbasierten Synthese werden poröse Formen mit Gold gefüllt und erstellen dadurch ein Negativ des Templats. Anschließend werden die Nano- bzw. Submikrodrähte durch Entfernen der Form befreit. Neben den beiden am häufigsten eingesetzten und im folgenden diskutierten Templaten Aluminiumoxid und poröse Polycarbonatfolien [638, 639] finden auch weitere Materialien Verwendung [640], beispielsweise über (Elektronenstrahl-) Lithographie strukturierter Photolack [107, 641–643], Nanokanalararrayglas [644], bestrahltes und geätztes Glimmer (Mica) [645], mesoporöses Kanalmaterial [646], poröses Silizium [647] und Zeolithe [648]. Hierbei ist die Höhe der Nanostrukturen immer durch die Höhe des Templats beschränkt, da bei Überwachsen der Poren keine Nanodrähte, sondern Nanopilze hergestellt werden [649]. Eine Synthese von Gold-Nanodrähten mittels anodisiertem Aluminiumoxid ist sehr ähnlich zur Synthese von vertikal ausgerichteten Kohlenstoff-Nanoröhren mittels Templat (vgl. Abschnitt 4.1.5). Die durch Anodisierung und Ätzen gewonnene Wabenstruktur wird jedoch nicht in einem Hochtemperaturprozess mit Kohlenstoff gefüllt, sondern dient als Templat für eine galvanische Abscheidung von Gold, welches

die Poren füllt und damit Nanodrähte formt. Anschließend wird das Aluminiumoxid durch Phosphorsäure oder Kaliumhydroxid entfernt, um freistehende Nanodrähte zu erhalten.

Alternativ wird häufig eine nanoporöse Polycarbonatfolie als Templat verwendet, die durch Bestrahlung mit schweren Ionen und anschließendem Aufätzen der entlang der Trajektorie entstandenen Strahlschäden hergestellt werden. Sowohl Durchmesser (10 nm - 30 µm) als auch Dichte der Poren ( $1 \cdot 10^4 - 6 \cdot 10^8$  Poren/cm<sup>2</sup>) können bei dieser sogenannten *Ion Track-Lithographie* durch verschiedene Bestrahlungs- und Ätzparameter variiert werden. Durch ideale orthogonale Bestrahlung der Folie entstehen wie in Abbildung 4.13 links dargestellt, vertikal ausgerichtete Poren, die nach Füllen zu vertikalen Nanodrähten (Abb. 4.13 1c und 1d links) bzw. bei sehr langem Wachstum zu Nano- bzw. Submikropilzen (Abb. 4.13 1c und 1d rechts) führen. Durch ungerichteten bzw. mehrfach ausgeführten, verkippten Beschuss der Membran durch schwere Ionen und anschließendes galvanisches Füllen entstehen ungerichtete Nanodrähte, wie in Abbildung 4.13 rechts dargestellt.



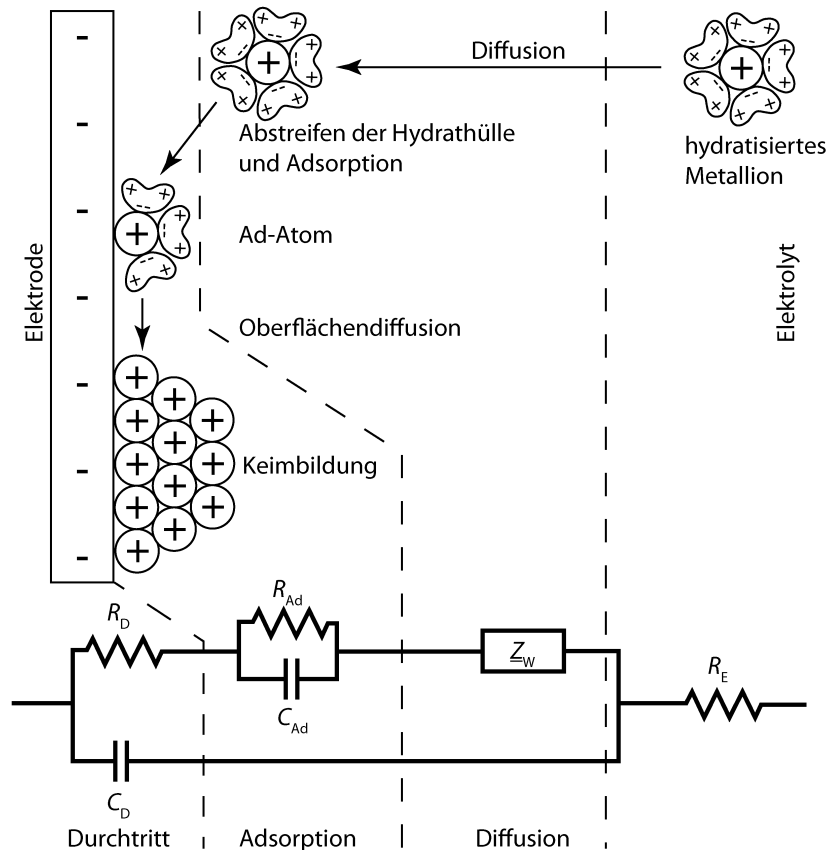
**Abbildung 4.13:** Herstellung von metallischen Nano- bzw. Submikrodrähten in einem Polymertemplat. Links (1): vertikal angeordnete Nanodrahtstrukturen. 1a) Beschuss der Polycarbonatfolie mit parallelen, schweren Ionen. 1b) Aufätzen der Strahlschäden. 1c) galvanisches Abformen des Templats. Bei kurzen Prozesszeiten werden die Poren nur teilweise gefüllt, bei längeren kommt es zu pilzförmigen Überwachsungen. 1d) Entfernen der Galvanoform. Rechts (2): ungerichtete Drahtstrukturen. 2a) Ungerichteter bzw. mehrfach ausgeführter, verkippter Beschuss der PC-Membran durch schwere Ionen. 2b) Aufätzen der Strahlschäden und 2c) galvanisches Abformen der Poren. 2d) Entfernen der Galvanoform.

In beiden Fällen kann das Polycarbonat entweder durch ein Lösungsmittel wie etwa Dichlormethan (DCM) oder durch Veraschen im Sauerstoffplasma entfernt werden. Im Vergleich zu anodisiertem Aluminiumoxid haben diese Membranen eine niedrigere Anzahl an Poren, die nach einer Poisson-Verteilung über die Fläche verteilt sind [650, 651], können aber durch ihre Dicke von bis zu 100 µm auch dazu verwendet werden, Nanostrukturen mit sehr hohem Aspektverhältnis herzustellen [652].

Das Füllen des Templats kann entweder durch stromlose Abscheidung [653–656] oder durch Aufbringen einer metallischen Startschicht auf der einen Seite der Membran und anschließendes elektrochemisches Abscheiden [366, 657–659] erfolgen. Bei der stromlosen Synthese wird in



einem ersten Prozessschritt ein Katalysatormaterial auf dem gesamten Templat abgeschieden, auf dem das im Elektrolyt enthaltene Gold (Au(I)) in einem weiteren Prozessschritt reduziert wird und sich ablagert [660, 661]. Dabei füllen sich die Poren von allen Richtungen gleichzeitig, weshalb bei kurzen Prozesszeiten Nano- bzw. Submikroröhren hergestellt werden können, die sich bei längeren Zeiten zu Nanodrähten füllen. Bei der für diese Arbeit relevanten, elektrochemischen Abscheidung eines Metalls werden die Poren von einer Startschicht ausgehend gefüllt, wobei sich die Abscheidung in Teilprozesse gliedern lässt, die in Abbildung 4.14 schematisch dargestellt sind [662]. Positiv geladene Metallionen werden zur als Kathode beschalteten Arbeitselektrode gezogen und es finden die bereits bekannten faradayschen und kapazitiven Prozesse an der Schnittstelle Elektrode-Elektrolyt statt (vgl. Kapitel 3).



**Abbildung 4.14:** Vorgänge bei der elektrochemischen Abscheidung eines Metalls und elektrisches Ersatzschaltbild. Oben: Hydratisierte Metallionen werden hauptsächlich über Konvektion und Diffusion zur Arbeitselektrode transportiert. Nach Abstreifen der Hydrathülle bilden sich Ad-Atome an der Oberfläche. Durch Oberflächendiffusion weiterer Ad-Atome bilden sich kristalline Keime an der Oberfläche, die durch weiteres Anlagern von Ad-Atomen zu einem geschlossenen Kristallgitter wachsen. Unten: Der Stofftransport durch Konvektion wird durch einen Widerstand modelliert, der Transport durch Diffusion durch ein Warburgelement (vgl. Abschnitt 3.1.3). Die Adsorption kann über eine Parallelschaltung aus einer Kapazität und einem Widerstand simuliert werden und der Elektronendurchtritt mit einem weiteren ohmschen Widerstand. Parallel zu Diffusion, Adsorption und Elektronentransfer gibt es eine kapazitive Doppelschicht an der Grenzfläche zwischen Elektrode und Elektrolyt.

Nach der Diffusion von Metallionen aus dem Elektrolyten zur Doppelschicht an der Elektrode findet ein teilweiser oder vollständiger Verlust der Solvat- und Ligandenhülle statt. Die Metallionen adsorbieren an der Elektrodenoberfläche und es findet ein Elektronentransfer über Redoxreaktio-

nen statt. Solche adsorbierten Atome (Ad-Atome) diffundieren auf der Oberfläche zu energetisch günstigen Positionen und bilden dort Keime, die anschließend durch den Einbau weiterer Atome ins Kristallgitter anwachsen. Bei der Adsorption der Metallionen an die Elektrode kommt es durch die stattfindenden Redoxreaktionen und dem Elektronendurchtritt zu einem Stromfluss  $i(t)$ , der in der chemischen Analytik mit negativem und in der technischen Abscheidung mit positivem Vorzeichen gekennzeichnet wird. In dieser Arbeit wird in Anlehnung an Greiner [12] das Verbrauchszählpfeilsystem mit technischer Stromrichtung verwendet. Über diesen Strom lässt sich die abgeschiedene Stoffmenge nach dem Faraday'schen Gesetz bestimmen.

$$m = \frac{M}{zF} \cdot \int i(t) dt \quad (4.8)$$

mit

$m$  = Abgeschiedene Stoffmenge

$[m] = \text{kg}$

$M$  = Molare Masse des abgeschiedenen Materials

$[M] = \frac{\text{kg}}{\text{mol}}$

$z$  = Wertigkeit der beteiligten Ionen

$[z] = 1$

$F = 96485 \frac{\text{C}}{\text{mol}}$  = Faraday-Konstante

$[F] = \frac{\text{C}}{\text{mol}}$

Aus Gleichung 4.8 folgt über  $m = n_W V \rho$  direkt Gleichung 4.9, mit der die Höhe  $h_W$  der Strukturen berechnet werden kann.

$$h_W = \frac{m}{n_W \pi r^2 \rho} \quad (4.9)$$

mit

$h_W$  = Höhe des Drahts

$[h_W] = \text{m}$

$n_W$  = Anzahl der Drähte

$[n_W] = 1$

$r$  = Radius der Säulen

$[r] = \text{m}$

$\rho$  = Dichte des abgeschiedenen Materials

$[\rho] = \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$

Der sich einstellende maximale Ionenstrom im Elektrolyten  $i_{\text{lim}}$  wird durch die drei Transportmechanismen Migration, Diffusion und Konvektion definiert und kann über die Nernst-Planck-Gleichung (vgl. Abschnitt 3.1.3 Gleichung 3.11) bestimmt werden [284, 663]. In der Praxis wird der Stofftransport im Elektrolyten meist durch elektrochemisch inaktive Leitsalze übernommen und die Migration kann vernachlässigt werden [664]. Konvektion, also der Stofftransport durch Fluidbewegungen, wird durch Dichte- oder Temperaturunterschiede im Elektrolyten verursacht und kann durch künstliche Badbewegungen z. B. durch Rühren verstärkt werden. Da Konvektion allerdings keinen Einfluss auf den Stofftransport in Poren und zurückgesetzte Elektroden hat, kann auch dieser Anteil am Stofftransport vernachlässigt werden [12]. Der gesamte Stofftransport wird demnach lediglich von Diffusionsmechanismen bestimmt und ergibt sich nach Gleichung 4.10.

$$i_{\text{lim}} = -zFAD \nabla c \quad (4.10)$$

Der Konzentrationsgradient  $\nabla c$  ist von niedriger Stoffkonzentration an der Arbeitselektrode zu hoher Konzentration im Volumen orientiert, wodurch sich das negative Vorzeichen für die techni-

sche Stromrichtung ergibt. Der Diffusionskoeffizient  $D$  kann allgemein über die Stokes-Einstein-Gleichung (Gleichung 4.11) bestimmt werden.

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta_{\text{dyn}} r_{\text{hyd}}} \quad (4.11)$$

mit

$T$  = Temperatur

$$[T] = \text{K}$$

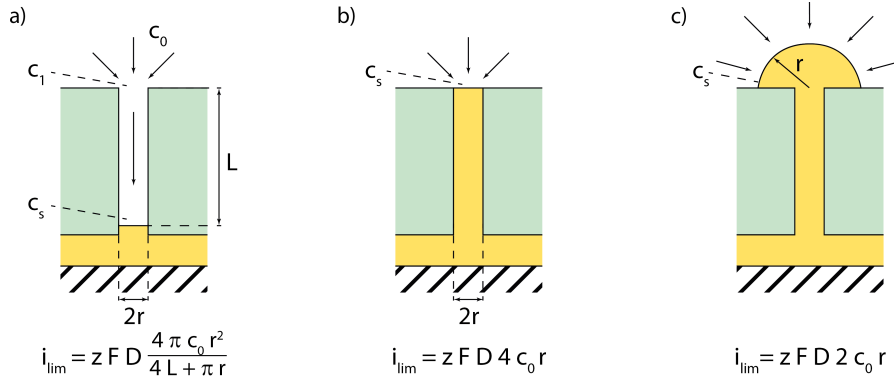
$\eta_{\text{dyn}}$  = Dynamische Viskosität

$$[\eta_{\text{dyn}}] = \frac{\text{N s}}{\text{m}^2}$$

$r_{\text{hyd}}$  = Hydrodynamischer Radius des Teilchens

$$[r_{\text{hyd}}] = \text{m}$$

Hieraus wird ersichtlich, dass der maximale Diffusionsstrom maßgeblich durch die Temperatur beeinflusst werden kann. Ebenso hat die Temperatur auch auf den Dissoziationsgrad der gelösten Stoffe im Elektrolyten und die Häufigkeit von chemischen Reaktionen an der Oberfläche einen großen Einfluss [665]. Der Stromfluss in eine zurückgesetzte Elektrode ist ein Sonderfall, welcher eine Betrachtung der Geometrie notwendig macht. Abbildung 4.15 stellt von links nach rechts das Drahtwachstum in einer Pore dar, beginnend mit einer zurückgesetzten Elektrode (a) über eine planare Elektrode (b) hin zu einer halbsphärischen Elektrode (c).



**Abbildung 4.15:** Drahtwachstum in einer Pore. a) Zurückgesetzte Elektrode, b) planar, oben abgeschlossene Elektrode und c) halbsphärische Elektrode.  $c_0$  bezeichnet die Stoffkonzentration des Elektrolyten,  $c_1$  die an der Öffnung der Pore im Fall a und  $c_s$  die Oberflächenkonzentration an der gerade beschichteten Fläche mit  $c_0 = 0$  für  $i = i_{\text{lim}}$ .

Der maximale Strom  $i_{\text{lim}}$  für die Fälle a)-c) kann wie von Bond und Oldham hergeleitet berechnet werden [666–668]. Für den ersten Fall (a) ergibt sich dieser nach Gleichung 4.12.

$$i_{\text{lim}} = z F D \frac{4 \pi c_0 r^2}{4 L + \pi r} \quad (4.12)$$

mit

$D$  = Diffusionskoeffizient

$$[D] = \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$$

$c_0$  = Konzentration der Ionen im Elektrolyten

$$[c_0] = \frac{\text{mol}}{\text{m}^3}$$

$r$  = Radius der Pore

$$[r] = \text{m}$$

$L$  = Länge der Pore

$$[L] = \text{m}$$

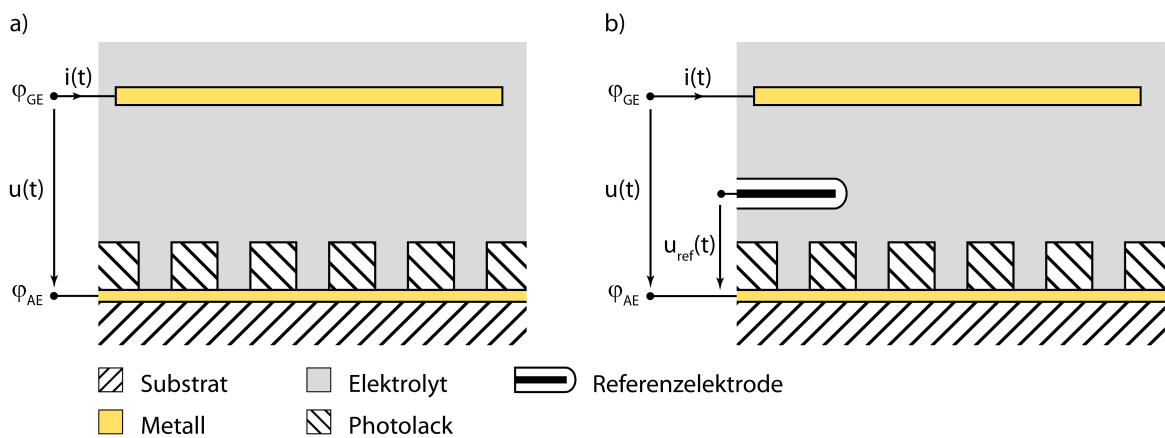
Für eine planar abgeschlossene Elektrode ergibt sich der maximale Strom zu Gleichung 4.13

$$i_{\text{lim}} = z F D 4 c_0 r \quad (4.13)$$

und für eine halbsphärische Elektrode zu Gleichung 4.14.

$$i_{\text{lim}} = zFD2c_0r \quad (4.14)$$

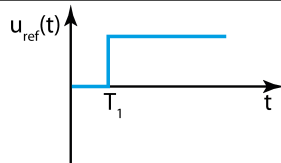
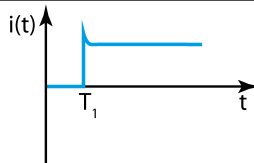
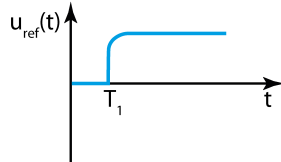
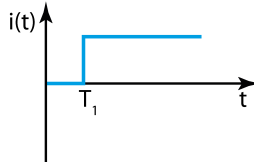
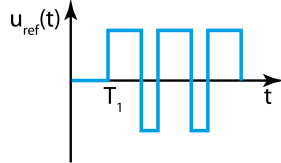
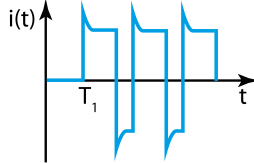
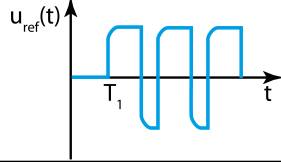
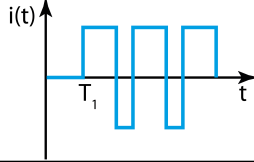
Im praktischen Versuchsaufbau wird zwischen Elektrolysezellen mit zwei bzw. drei Elektroden unterschieden. Die Arbeitselektrode (AE) bezeichnet in beiden Fällen die zu beschichtende Elektrode. Bei einer Zwei-Elektrodenzelle (vgl. Abb. 4.16a) wird durch eine externe Quelle zwischen Arbeits- und Gegenelektrode (GE) eine Potentialdifferenz  $u(t) = \varphi_{\text{GE}} - \varphi_{\text{AE}} > 0 \text{ V}$  eingestellt. Diese Beschaltung ist einfach und platzsparend, hat allerdings den Nachteil, dass Widerstandsänderungen des Elektrolyten oder der externen Komponenten zu einer Veränderung der Potentialdifferenz zwischen Elektrolyt und der Arbeitselektrode und damit zu einer Änderung des Ionenstroms  $i(t)$  führen kann. Dies wiederum hat zur Folge, dass das Potential der Arbeitselektrode nicht exakt bestimmt werden kann und die Elektrodenreaktionen deshalb nicht kontrolliert werden können. Durch eine Drei-Elektrodenzelle (vgl. Abb. 4.16b) lässt sich dagegen eine bessere Kontrolle des Elektrodenpotentials erzielen. Hierbei wird zusätzlich zur Arbeits- und Gegenelektrode eine Elektrode zweiter Art, d. h. eine Elektrode, deren Potential nur indirekt von der Konzentration des umgebenden Elektrolyten abhängt, als stromlose Referenzelektrode eingesetzt. Bei der potentiostatischen Abscheidung wird die Klemmspannung  $u(t)$  so geregelt, dass die Referenzspannung  $u_{\text{ref}}(t) = \varphi_{\text{ref}} - \varphi_{\text{AE}}$  auf definiertem Niveau unterhalb der Zersetzungsspannung von Wasser bleibt. Überschreitet die Spannung  $u_{\text{ref}}(t)$  diese Spannung, kommt es neben der Abscheidung von Metallionen auch zur Gasentwicklung an der Elektrode und damit zu molekular eingelagertem Wasserstoff und Gaseinschlüssen, was zu Änderungen der Schichtqualität führt. Bei der galvanostatischen Abscheidung können die Elektrodenreaktionen über eine exakte Messung des Potentials der Arbeitselektrode überwacht werden.



**Abbildung 4.16:** Elektrochemische Zelle mit zwei und drei Elektroden. a) Bei einer Zelle mit zwei Elektroden wird durch eine externe Quelle zwischen Arbeits- und Gegenelektrode (GE) eine Potentialdifferenz  $u(t) = \varphi_{\text{GE}} - \varphi_{\text{AE}} > 0 \text{ V}$  eingestellt. b) In einer Drei-Elektrodenzelle wird zusätzlich zur Arbeits- und Gegenelektrode eine stromlose Referenzelektrode eingesetzt, die eine exakte Kontrolle des Elektrodenpotentials an der Arbeitselektrode erlaubt.

Bei der elektrochemischen Abscheidung können verschiedene Methoden unterschieden werden, die in Tabelle 4.3 zusammengefasst sind. Entweder kann die Abscheidung mit kontrollierter Spannung und sich ergebendem Strom potentiostatisch oder mit kontrolliertem Strom und sich einstellender Spannung galvanostatisch erfolgen. Die Doppelschicht an der Grenzfläche zwischen Elektrode und Elektrolyt bewirkt durch die kapazitiven Effekte im potentiostatischen Betrieb beim Einschalten eine kurzzeitige Stromüberhöhung (Tabelle 4.3 erste Zeile) und im galvanostatischen Betrieb ein Abflachen des Spannungsverlaufs (Tabelle 4.3 zweite Zeile).

**Tabelle 4.3:** Übersicht über elektrochemische Abscheidemethoden nach Greiner 2013 [12].

Abscheidemethode	Spannungsverlauf	Stromverlauf
Potentiostatische Abscheidung		
Galvanostatische Abscheidung		
Potentialgeführte Umkehrpulsabscheidung		
Stromgeführte Umkehrpulsabscheidung		

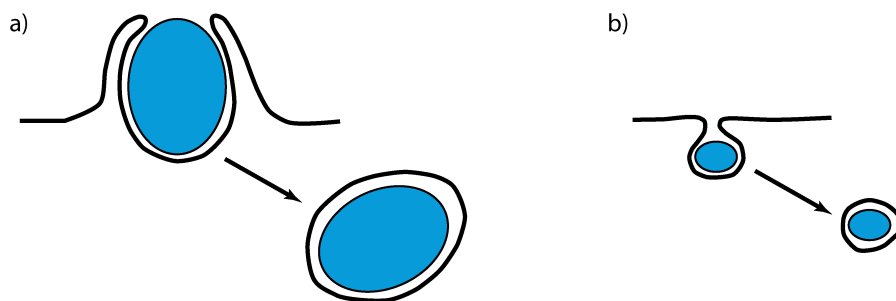
Neben den Betriebsmodi mit konstantem Strom bzw. konstanter Spannung kann die Zelle periodisch beaufschlagt werden. Die Spannung bzw. der Strom werden bei einer Pulsabscheidung periodisch an und ausgeschaltet, wodurch sich eine Modifikation der Nernstschen Diffusionsschicht ergibt und sich homogenere, planare und spannungsarme Schichten erzeugen lassen [669]. Durch eine Umkehrpulsabscheidung, bei der für kurze Zeit die Arbeits- und Gegenelektrode umgepolt werden (Tabelle 4.3 dritte und vierte Zeile), werden hervorstehende, bereits abgeschiedene Strukturen wieder abgetragen und die Fläche der Arbeitselektrode weiter planarisiert und homogenisiert.

#### 4.2.3 Biokompatibilität und Biostabilität

Gold ist ein inertes, nicht-toxisches und biokompatibles Material [353, 354, 670–673]. Doch kann ähnlich wie bei Kohlenstoff-Nanoröhren die spezielle Struktur im Nanometer- bzw. Submikrometerbereich zu weiteren, bei Volumenmaterial nicht auftretenden Effekten führen. Tatsächlich reichern sich null- und eindimensionale Gold-Nanopartikel in Zellen an, wenn diese in einer Dispersion verabreicht werden, eine Eigenschaft, die bei der Thermo- oder Phototherapie in bildgebenden Anwendungen genutzt wird [674]. Der exakte Aufnahmemechanismus von Gold-Nano- bzw. Gold-Submikrostäben und -drähten ist dabei noch unbekannt. Es wird allerdings angenommen, dass Partikel mit einer Größe  $> 500$  nm durch Phagozytose und kleinere Partikel  $< 120$  nm durch rezeptorvermittelte Endozytose in Zellen aufgenommen werden [675–677]. Bei beiden Mechanismen, die in Abbildung 4.17 gegenübergestellt sind, werden die Nanopartikel beim Durchdringen der Membran von Vesikeln umhüllt [678–681]. Weiter ist bei biologischen Anwendungen zu beachten, dass in physiologischen Umgebungen Proteine an die Goldoberfläche der Nanopartikel binden und eine sogenannte Protein-Corona bilden können, die unter Umständen die Eigenschaften der Goldstrukturen leicht verändert [681–684].

Durch eine Funktionalisierung kann die Anzahl der aufgenommenen Partikel beeinflusst [685–687] oder erreicht werden, dass diese in den Zellkern geschleust werden [674]. Neben der Ober-

flächenfunktionalisierung beeinflusst auch die Partikelgröße die Aufnahme in Zellen. Nanokugeln mit einem Durchmesser von 50 nm werden beispielsweise von Zellen häufiger als kleinere oder größere Strukturen aufgenommen, Nanostäbe sogar seltener als alle Kugeln. Sphärische Gold-Nanopartikel sind dabei sogar in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und in Zellen eingeschleust zu werden [688], wobei derzeit die selektive Anreicherung der Partikel noch eine große Herausforderung darstellt [1, 27]. In Konzentrationen bis zu 100 NPs pro Zelle weisen Gold-Nanopartikel keine toxischen Effekte auf, jedoch können diese durch Rückstände aus Leitsalzen oder anderen Vorprodukten, wie beispielsweise CATB, hervorgerufen werden [686, 689–692]. Aus diesem Grund ist eine gründliche Reinigung der Nanopartikel vor ihrem Einsatz äußerst wichtig. Ebenso kann die Toxizität durch eine Funktionalisierung der Nanostrukturen durch beispielsweise Polyethyleneglycol (PEG), CTAB oder Phosphatidylcholin deutlich reduziert werden [442, 616, 693]. *In-vivo* werden nicht funktionalisierte Gold-Nanostäbe sehr schnell aus dem Kreislauf gefiltert und in der Leber angereichert, wo sie stabil verbleiben und keine toxischen Abbauprodukte entstehen [694]. Die Verweildauer im Kreislauf kann jedoch durch eine Funktionalisierung erhöht werden [695].



**Abbildung 4.17:** Schematische Darstellung von Phagozytose (a) und rezeptorvermittelte Endozytose (b). Bei der Phagozytose werden Partikel von herauswachsenden Abschnitten der Zellmembran umschlossen, die auch Pseudopodium genannt werden. Bei beiden Aufnahmemechanismen werden Partikel von der Zellmembran umschlossen und durch Herauslösen des Membranabschnitts in ein Vesikel eingebettet. Es wird angenommen, dass Partikel mit einer Größe  $> 500$  nm durch Phagozytose und kleinere Partikel  $< 120$  nm durch rezeptorvermittelte Endozytose in Zellen aufgenommen werden.

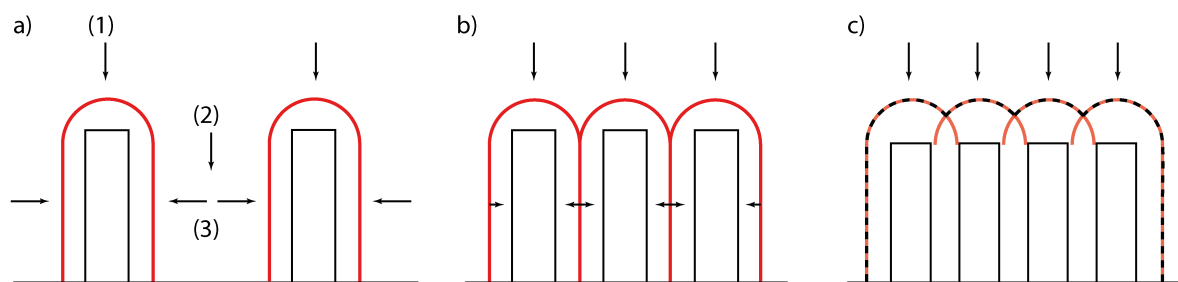
Ähnlich wie bei Kohlenstoff-Nanoröhren muss auch bei Gold-Nano- und -Submikrodrähten zwischen Nanostrukturen in Dispersion und auf einem Substrat fest haftenden Strukturen differenziert werden. Goldstrukturen mit hohem Aspektverhältnis können nicht in die Zelle aufgenommen werden, wenn diese Bestandteil eines Substrats bzw. Geräts sind [111, 363]. Ebenso ist die Reinheit und die Herstellungsmethode für mögliche toxische Wirkungen bestimmend. Obwohl edle Metalle einen sehr hohen Korrosionswiderstand aufweisen, können sie doch über lange Zeit in physiologischer Umgebung zersetzt werden, d. h. als Ionen aus dem Volumenmaterial gelöst werden [696]. Zum einen stehen im physiologischen Medium eine Vielzahl an Ionen als Reaktionspartner für Redoxreaktionen zur Verfügung, zum anderen können Proteine die Diffusion von Korrosionsinhibierendem Sauerstoff reduzieren und so den Korrosionsvorgang beschleunigen [697, 698].

### 4.3 Schnittstelle zwischen 1D-Strukturen und Elektrolyt

Aufgrund der geringen Ausmaße der Strukturen bis hinunter zur Größenordnung der Doppelschicht unterscheidet sich das Verhalten von nanostrukturierten Elektroden von makroskopischen oder auch mikroskopischen, planaren Elektroden. Durch die Dominanz von radialer, dreidimensionaler Diffusion kann ein schnellerer Massentransport sowie eine Reduktion der Ladungs-

ströme erwartet werden [699]. Durch die erhöhte Oberfläche nimmt weiterhin auch die elektrochemisch aktive Oberfläche zu, was die Impedanz reduziert und die Ladungsinjektionskapazität erhöht. Dabei können poröse Elektroden eine Kapazität aufweisen, die bis zu 1 000 000 mal größer ist als die einer planaren Elektrode [700].

Bei Elektroden mit erhabenen Nano- bzw. Submikrostrukturen zeigt sich, dass abhängig von der Größe der Zwischenräume verschiedene Fälle eintreten können, die in Abbildung 4.18 dargestellt sind [701]. Im ersten Fall sind die Zwischenräume so groß, dass die Diffusionsschichten benachbarter Wände nicht überlappen. Der zweite Fall ist der Grenzfall, bei dem die Zwischenräume gerade so groß sind, dass die Schichten sich berühren aber nicht überlappen. Im dritten Fall überlappen die Diffusionsschichten vollständig und es entsteht eine quasi lineare Diffusionsschicht. Liegen zwei Objekte so weit auseinander, dass deren Doppelschichten nicht überlappen, also der Radius der Diffusionshemisphäre kleiner als der halbe Abstand ist, zeigt die Elektrode Verhalten linearer, isotroper Diffusion, da die Stromantwort durch radiale Diffusion bestimmt wird [702]. Sind die 1D-Objekte sehr dicht gepackt und die Diffusionsschichten überlappen vollständig (Abb. 4.18c), zeigen die Elektroden das gleiche Diffusionsverhalten und damit das gleiche faradaysche Verhalten wie eine makroskopische Elektrode mit der Fläche, die der einhüllenden der Nanoelektrode entspricht [703–706]. Das Verhalten der Elektroden wird demnach durch den Abstand der Nanostrukturen sowie die Dicke der Diffusionsschicht bestimmt. Die Diffusionsschicht mit  $\delta_N \approx 0,1 \text{ mm}$  ist meist jedoch sehr viel größer als der Abstand von  $< 1 \mu\text{m}$ , wodurch sich ein vollständiges Überlappen der Schichten ergibt.



**Abbildung 4.18:** Die Diffusion an eindimensionalen Strukturen besteht aus drei Komponenten: a) Diffusion an den Enden der Strukturen (1), Diffusion zwischen den Strukturen zum leitfähigen Basissubstrat (2) sowie zylindrische Diffusion an den Seitenwänden (3). Dabei kann die Diffusion (1) als linear angenommen werden, was zu einer halbkugelförmigen Diffusionsschicht ähnlich wie bei flachen Mikroelektroden führt [701]. Bei geringen Abständen der Strukturen überlappen die Diffusionsschichten zuerst teilweise (b) und dann vollständig (c) und die resultierende, in c) gestrichelt gezeichnete Diffusionsschicht entsteht [707].

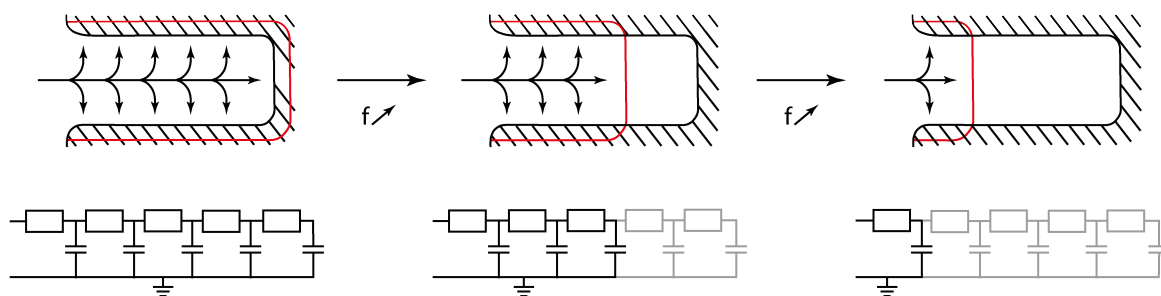
Liegen die Strukturen so eng beieinander, dass sogar die elektrochemischen Doppelschichten überlappen, wird auch die Gesamtkapazität der Elektrode reduziert. Um dies zu vermeiden, sollte der Abstand zwischen zwei Objekten bei Mikroelektroden daher größer als deren Durchmesser sein [703, 708, 709]. Nanoporen werden bei dieser Betrachtung noch einmal in Mesoporen ( $2 \text{ nm} < \text{Porendurchmesser} \leq 50 \text{ nm}$ ) und Mikroporen (Porendurchmesser  $< 2 \text{ nm}$ ) unterschieden. Auf diese Weise können auch die Zwischenräume zwischen benachbarten Nanostrukturen klassifiziert werden.

Neben der Größe der Nano- bzw. Submikrostrukturen spielt dabei auch die Dicke der Doppelschicht eine wesentliche Rolle. Da diese eine Funktion der Ionenkonzentration ist, hängt das Verhalten der Elektroden ebenso von der Konzentration des Elektrolyten ab [710]. Wie bereits in Kapitel 3.1 erläutert, ist die Doppelschicht in physiologischen Elektrolyten (Debye-Länge) zwischen  $0,1 \text{ nm}$  und  $3 \text{ nm}$  dick. Dies bedeutet, dass der Abstand zwischen zwei Objekten mindestens  $0,2 - 6 \text{ nm}$  betragen



muss, damit sich die Doppelschichten nicht überlappen und die gesamte Oberfläche für eine kapazitive Kopplung genutzt werden kann, unabhängig vom Durchmesser der Strukturen. Eine Überlagerung der Doppelschichten ist bei Mikroporen aufgrund ihrer geringen Ausmaße sehr wahrscheinlich, weshalb deren Verhalten nicht mehr exakt mit dem relativ einfachen Gouy-Chapman-Modell genähert werden darf. Bei Mesoporen kommt es bei hochkonzentrierten Elektrolyten zu keiner Überlappung und das Verhalten dieser Poren kann mit dem klassischen Gouy-Chapman-Modell nachgebildet werden [711]. Mesoporen zeigen gute elektrochemische Zugänglichkeit, Mikroporen zeigen einen langsamen Stofftransport von Ionen und eine reduzierte Doppelschicht Kapazität [712, 713]. Mikroporen mit einem Durchmesser  $< 0,8 \text{ nm}$  sind für hydratisierte Ionen wenig zugänglich, wodurch nicht die gesamte Fläche zur elektrochemischen Kopplung zwischen Elektrode und Elektrolyt beitragen kann [714–717]. Der Abstand zwischen zwei benachbarten eindimensionalen Nano- bzw. Submikrostrukturen sollte demnach diese  $0,8 \text{ nm}$  nicht unterschreiten, um ein Überlappen der elektrochemischen Doppelschicht zu verhindern und die Mobilität der Ionen in den Poren bzw. in den Zwischenräumen sicherzustellen [718]. Vertikal angeordnete Strukturen weisen aufgrund der höheren Ordnung gegenüber ungeordneten eine höhere Zugänglichkeit auf, da Moleküle nicht in den Strukturen gefangen werden und leicht in die Zwischenräume hinein und wieder heraus gelangen können [719–721].

Werden Elektroden mit eindimensionalen Nano- bzw. Submikrostrukturen zum Messen oder Stimulieren von frequenzabhängigen Signalen eingesetzt, so müssen die im Elektrolyt befindlichen Ionen dem Wechselfeld folgen. Dabei zeigt sich, dass selbst bei großen Poren bzw. Zwischenräumen Ionen bei steigender Frequenz weniger tief in die Poren eindringen können. Der Ionenstrom ist demnach in den unteren Bereichen reduziert und die zur elektrochemischen Kopplung nutzbare Fläche wird ebenfalls reduziert [333, 337, 722, 723]. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 4.19 dargestellt. Eine Pore kann hierbei durch ein vereinfachtes Modell der Leitungstheorie, eine Aneinanderreihung von Parallelschaltungen aus Widerstand und Kapazität, genähert werden [724–726]. Es ist also zu erwarten, dass die nutzbare Fläche im Gleichstrom-Fall größer ist als im Wechselstrom-Fall.



**Abbildung 4.19:** Schematische Darstellung der frequenzabhängigen Eindringtiefe von Ionen in Poren. Von links nach rechts sinkt bei steigender Frequenz die Eindringtiefe von Ionen und die nutzbare Oberfläche wird reduziert.

Ebenso können Lufteinschlüsse in den Nanoporen oder schlechte Benetzung die nutzbare Fläche reduzieren, weshalb die Elektrodenmaterialien idealerweise hydrophiles Verhalten aufweisen sollten.



---

## 5 Konzept für Mikroelektroden mit eindimensionalen Nano- und Submikrostrukturen

---

Aufgrund des hohen Verhältnisses zwischen Oberfläche und Volumen von Nano- und Submikrostrukturen kann die Schnittstelle zwischen einer Mikroelektrode und neuronalem Gewebe durch Integration dieser Strukturen verbessert werden. Die Vergrößerung der Oberfläche führt zu einer höheren Kapazität und einer geringeren Impedanz der Elektrode, was wiederum das Rauschen reduziert und das Signal-Rausch-Verhältnis besonders bei Messanwendungen verbessert. Bei Stimulationsanwendungen erhöht die Oberflächenvergrößerung die maximal injizierbare Ladung, was eine effiziente und sichere Stimulation der Neuronen ermöglicht. Weiterhin ist zu erwarten, dass die Kopplung durch die starke Adhäsion der Zellen auf nanostrukturierten Oberflächen verbessert wird. Da bisherige Ansätze noch keine mechanisch und chemisch stabilen Elektroden mit den erwünschten elektrischen Eigenschaften hervorbrachten, sind weitere Konzepte und Untersuchungen notwendig. In dieser Arbeit werden Mikroelektroden mit eindimensionalen Objekten, Kohlenstoff-Nanoröhren und Gold-Nano- bzw. Gold-Submikrodrähten entwickelt und untersucht.

---

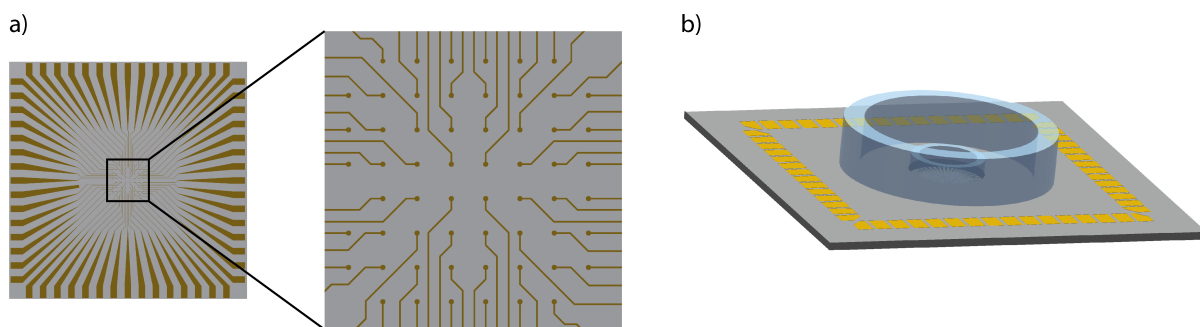
### 5.1 Mikroelektrodenarrays als *in-vitro*-Modell

---

Um die Funktion von extrazellulären Mikroelektroden zu validieren, dabei jedoch auf eine Anwendung im lebenden Objekt (*in-vivo*) zu verzichten, können diese in eine *in-vitro*-Umgebung integriert werden. Untersuchungen *in-vivo* erlauben das Verhalten eines lebenden Objekts sowie die Reaktionen auf das Implantat zu studieren, wobei die Platzierung von Elektroden recht kompliziert und aufwendig ist. *In-vitro*-Versuche sind dagegen relativ unkompliziert, erlauben aber nur das Studium von neuronalen Netzwerken, die vergleichsweise einfach aufgebaut sind, d. h. meist zweidimensional sind und eine geringere Anzahl von Zellen besitzen. Auch wenn die *in-vitro*-Untersuchung diese Nachteile mit sich bringt, erlaubt diese Methode dennoch die Kopplung zwischen Elektroden und Zellen, wie beispielsweise das Wachstum der Zellen auf dem Material oder auch das Signal-Rausch-Verhältnis, systematisch zu studieren. Das *in-vitro*-Verhalten ist dem *in-vivo*-Verhalten sehr ähnlich, lediglich die Amplitude und Form des Aktionspotentials sowie das Aktivitätsmuster des Netzwerks verändern sich mit der Zeit nach Zellaussaat [727–729]. Aus diesem Grund wird bei Experimenten meist das Alter der Zellkultur als „Tage in Vitro“ (engl. *Days in Vitro*, DIV) angegeben. Extrazelluläre Elektroden erlauben eine langandauernde Anwendung, da sie die Zellen nicht verletzen [730, 731]. Der größte Nachteil dieser Elektroden ist das im Vergleich zu intrazellulären Elektroden schlechtere Signal-Rausch-Verhältnis [643, 732]. Dieses führt dazu, dass mit diesen Elektroden lediglich Aktionspotentiale und sog. lokale Feldpotentiale (LFPs), jedoch keine Schwankungen des Membranpotentials unterhalb des Schwellenwertes, sogenannte Subthreshold-Potentiale, detektiert werden können. Lokale Feldpotentiale entstehen durch die Summe aller dendritischen Ionenströme, die in der Nähe einer Elektrode über dem Widerstand des extrazellulären Raums abfallen [139, 157, 733–735].

Ein mögliches System, mit dem Aktionspotentiale extrazellulär gemessen oder elektrisch stimuliert werden können, ist das sogenannte Mikroelektrodenarray oder Multielektrodenarray, bei dem eine Vielzahl von Elektroden, meist als Matrix angeordnet, mit einer Zellkultur oder einem Gewebescheibchen gekoppelt werden. Der erste MEA-Chip für eine *in-vitro*-Anwendung wurde 1972 von Thomas et al. vorgestellt [736, 737], wobei eine extrazelluläre Ableitung von neuronaler Aktivität erst 1980 Pine et al. gelang [738]. Seither werden Mikroelektrodenarrays erfolgreich

sowohl *in-vitro* [205, 730, 739] als auch *in-vivo* eingesetzt [238, 740–742]. Zellkörper von Neuronen des Kortex weisen einen Durchmesser von etwa 20 - 50  $\mu\text{m}$  auf [743]. Um Einzelaktivität messen zu können und zu verhindern, dass zwei Elektroden das Signal einer einzigen Zelle detektieren, weisen Elektroden von MEAs Durchmesser von 10 - 30  $\mu\text{m}$  und Interelektrodenabstände von 100 - 500  $\mu\text{m}$  auf, wodurch MEAs eine gute räumliche Auflösung besitzen. Durch die direkte Kopplung von neuronalen Zellen zu Elektroden ist darüber hinaus auch eine hohe zeitliche Auflösung gegeben. In dieser Arbeit wird eine sehr häufig angewandte Konfiguration mit runden Elektroden verwendet, die einen Durchmesser von 30  $\mu\text{m}$  und einen Interelektrodenabstand, der von Mittelpunkt zu Mittelpunkt zwei benachbarter Elektroden definiert ist, von 200  $\mu\text{m}$  aufweisen. Wie in Abbildung 5.1a dargestellt soll das Array aus 60 Elektroden in einer 8 x 8 Anordnung mit ausgelassenen Ecke Elektroden bestehen. Eine der Elektroden soll als Referenzelektrode eine stark vergrößerte geometrische Oberfläche aufweisen, um damit den Elektrolyten mit dem Bezugspotential zu verbinden (Abb. 5.1a links). Weitere Verbindungstechnik sowie Glasringe schaffen Kontaktierungspunkte für Verstärker und eine hinreichend große Kavität, die bei Zellversuchen oder elektrochemischer Charakterisierung mit Zellkulturmedium bzw. einem anderen Elektrolyt gefüllt werden kann (Abb. 5.1b).

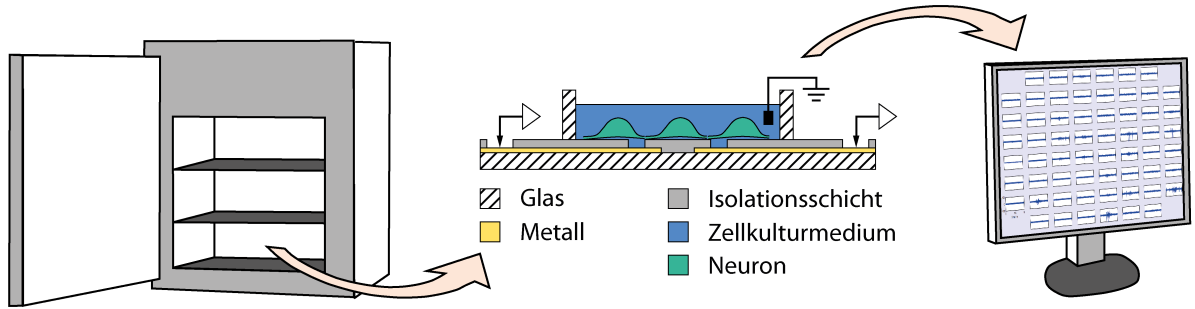


**Abbildung 5.1:** Konzept eines Mikroelektrodenarrays. a) 60 Mikroelektroden mit einem Durchmesser von 30  $\mu\text{m}$  sind in einer Matrix von 8 x 8 Elektroden angeordnet. Der Interelektrodenabstand beträgt 200  $\mu\text{m}$ . Die vier Ecke Elektroden der Matrix werden ausgelassen und eine der Elektroden (links mittig) weist als Referenzelektrode eine deutlich vergrößerte geometrische Oberfläche auf. b) Glasringe schaffen eine hinreichend große Kavität, die bei Zellversuchen oder elektrochemischer Charakterisierung mit Zellkulturmedium oder Elektrolyt gefüllt werden kann.

Die Mikroelektroden werden über Leiterbahnen und Kontaktflächen mit einem Verstärker und einer Auswerteeinheit verbunden, auf der die Daten online oder offline ausgewertet werden können. Ebenso ist es prinzipiell möglich, Stimulationssignale zu generieren und eine oder mehrere der Elektroden damit zu beaufschlagen. Als Referenz wird das Zellkulturmedium entweder über eine integrierte oder externe Referenzelektrode auf Masse gelegt. In dieser Arbeit soll die Signalverstärkung mit einem MEA-Verstärker von Multichannel Systems (vgl. Anhang A), die Datenspeicherung über eine LabVIEW™-Schnittstelle (National Instruments Germany GmbH, München) und die Datenauswertung schließlich über ein auf MATLAB™ (The MathWorks Inc., Natick, USA) basierendes Programm, DrCell, erfolgen [744].

Für *in-vitro*-Versuche werden embryonale Nervenzellen z. B. von Ratten geerntet und auf dem Mikroelektrodenarray kultiviert. Die Zellen adhären auf der Oberfläche und bilden nach mehreren Tagen durch Neuritwachstum ein komplexes neuronales Netzwerk, das nach etwa 21 - 30 DIV vollständig entwickelt ist und ein stabiles Aktivitätsmuster aufweist [745, 746]. Abbildung 5.2 stellt einen typischen *in-vitro*-Versuchsaufbau dar. Um die *in-vivo*-Umgebung nachzubilden und den pH-Wert des Mediums stabil auf 7,0 - 7,5 zu halten, werden die Zellen bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub>-Gehalt und gesättigter Atmosphäre inkubiert (Abb. 5.2 links). Nährstoffe erhalten sie aus dem sie umgeben-

den Zellkulturmedium. Diesem sind meist Puffer wie z. B.  $\text{NaHCO}_3$  hinzugefügt, die über eine Pufferung der Reaktionsprodukte den pH-Wert des Mediums stabilisieren. Um Zellen zu schonen sollten auch während der Durchführung von Experimenten diese Umgebungsbedingungen aufrechterhalten bleiben oder nur möglichst kurz ausgesetzt werden. Hierbei kann die Temperatur mit einer Heizplatte konstant auf  $37^\circ\text{C}$  gehalten werden, während die Zellaktivität außerhalb des Inkubators studiert wird (Abb. 5.2 Mitte und rechts). Durch das Verweilen an Normalatmosphäre kann das Medium verdunsten und sich die Molalität des Puffers verändern. Weiter kann das Medium durch einen zu geringen  $\text{CO}_2$ -Gehalt alkalisieren [747] und dadurch den Zelltod hervorrufen. Daher sollte das Medium nach langen Phasen außerhalb des Inkubators ersetzt werden.



**Abbildung 5.2:** Aufbau eines *in-vitro*-Versuchs. Die Mikroelektrodenarrays werden bei  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ -Gehalt und gesättigter Atmosphäre inkubiert (links) und für Experimente vom Inkubator in eine sterile Werkbank transferiert. Dort werden die Mikroelektroden mit einem Vorverstärker verbunden und die Signale gemessen (Mitte). Die Datenauswertung erfolgt offline mit Hilfe eines auf MATLAB™ basierenden Programms, DrCell (rechts).

## 5.2 Simulation der Kopplung Zelle - Elektrode

Aus den Maschen und Knoten des Ersatzschaltbildes aus Kapitel 3 (vgl. Abb. 3.8) lassen sich folgende Gleichungen ableiten, wobei die Impedanz der Referenzelektrode aufgrund der Größe und des daraus resultierenden geringen Wertes sowie die nicht gekoppelten Membransegmente vernachlässigt werden können [748].

$$\underline{U}_{\text{seal}} = \underline{I}_{\text{seal}} \cdot R_{\text{seal}} \quad (5.1)$$

$$\underline{U}_{\text{Mess}} = \underline{I}_{\text{el}} \cdot \underline{Z}_{\text{amp}} \quad (5.2)$$

$$\underline{U}_{\text{m}} - \underline{U}_{\text{seal}} = \underline{I}_{\text{m}} \cdot \underline{Z}_{\text{m}} \quad (5.3)$$

$$\underline{U}_{\text{seal}} - \underline{U}_{\text{Mess}} = \underline{I}_{\text{el}} \cdot \underline{Z}_{\text{el}} \quad (5.4)$$

$$\underline{I}_{\text{m}} = \underline{I}_{\text{seal}} + \underline{I}_{\text{el}} \quad (5.5)$$

Damit ergibt sich die Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega) = \frac{\underline{U}_{\text{Mess}}}{\underline{U}_{\text{m}}}$  durch Einsetzen zu:

$$\underline{H}(j\omega) = \frac{\underline{Z}_{\text{amp}} R_{\text{seal}}}{(\underline{Z}_{\text{m}} + R_{\text{seal}}) \cdot (\underline{Z}_{\text{amp}} + \underline{Z}_{\text{el}}) + R_{\text{seal}} \underline{Z}_{\text{m}}} \quad (5.6)$$

Die Impedanzen sind dabei durch folgende Gleichungen gegeben:

$$\underline{Z}_{\text{amp}} = \frac{R_{\text{op}}}{1 + j\omega C_{\text{shunt}} R_{\text{op}}} \quad (5.7)$$

$$\underline{Z}_{\text{m}} = \frac{R_{\text{m}}}{1 + j\omega C_{\text{m}} R_{\text{m}}} \quad (5.8)$$

$$\underline{Z}_{\text{el}} = \frac{R_{\text{el}}}{1 + j\omega C_{\text{el}} R_{\text{el}}} + R_{\text{spread}} + R_{\text{met}} \quad (5.9)$$

Wird bei der Elektrodenimpedanz die reine Kapazität durch ein CPE mit  $1/Z_{\text{CPE}} = Q(j\omega)^n$  ersetzt, ergibt sich Gleichung 5.10. Da  $Q$  prinzipiell der Kapazität  $C_{\text{el}}$  entspricht, kann  $Q$  auch durch diese Bezeichnung ersetzt werden.

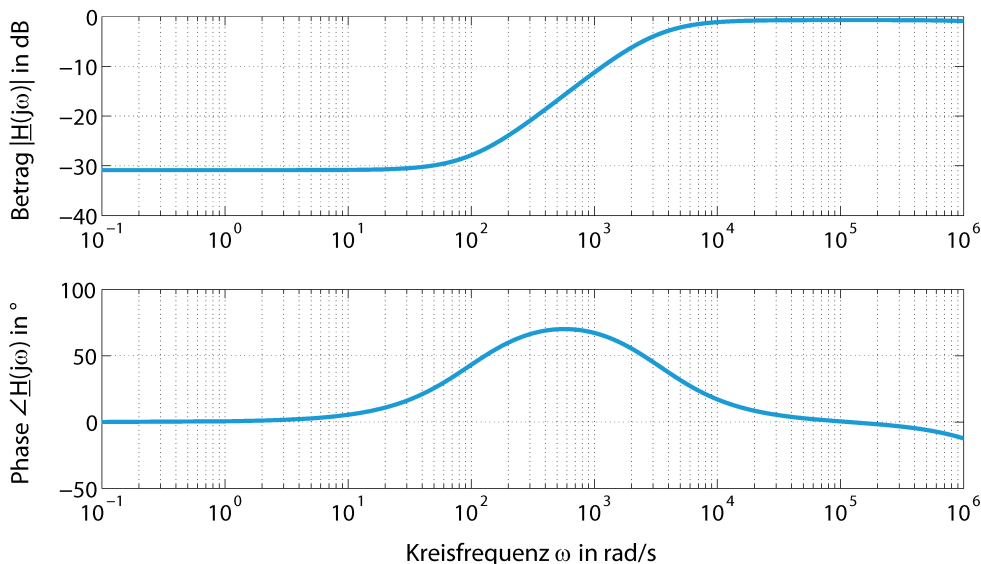
$$\underline{Z}_{\text{el}} = \frac{R_{\text{el}}}{1 + (j\omega)^n C_{\text{el}} R_{\text{el}}} + R_{\text{spread}} + R_{\text{met}} \quad (5.10)$$

Die Eingangsimpedanz des Verstärkers  $\underline{Z}_{\text{amp}}$  besteht aus einem Widerstand  $R_{\text{op}}$  parallel zu einer Kapazität  $C_{\text{op}}$ . Da beides wiederum parallel zur Koppelkapazität  $C_{\text{shunt}}$  geschaltet ist, können die Kapazitäten zusammengefasst werden.  $C_{\text{shunt}}$  bezeichnet daher die Summe aus Koppelkapazität und Eingangskapazität des Verstärkers. Werden die aus der Literatur entnommenen und in Tabelle 5.1 zusammengefassten Werte in Gleichungen 5.10 und 5.6 eingesetzt, lässt sich die Transferfunktion als Bodediagramm wie in Abbildung 5.3 darstellen. Da die beiden Widerstände  $R_{\text{met}}$  und  $R_{\text{spread}}$  eine Reihenschaltung bilden, können sie als ein Widerstand  $R_{\text{ms}} = R_{\text{met}} + R_{\text{spread}}$  zusammengefasst werden.

**Tabelle 5.1:** Aus Literatur entnommene Parameter einer Mikroelektrode und Nervenzelle [270, 749, 750].

Parameter	$C_m$	$R_m$	$C_{\text{el}}$	$n$	$R_{\text{el}}$	$R_{\text{ms}}$	$R_{\text{seal}}$	$C_{\text{shunt}}$	$R_{\text{op}}$
Wert	293 pF	34 MΩ	1,14 nF	1	140 kΩ	12 kΩ	1 MΩ	20 pF	100 GΩ

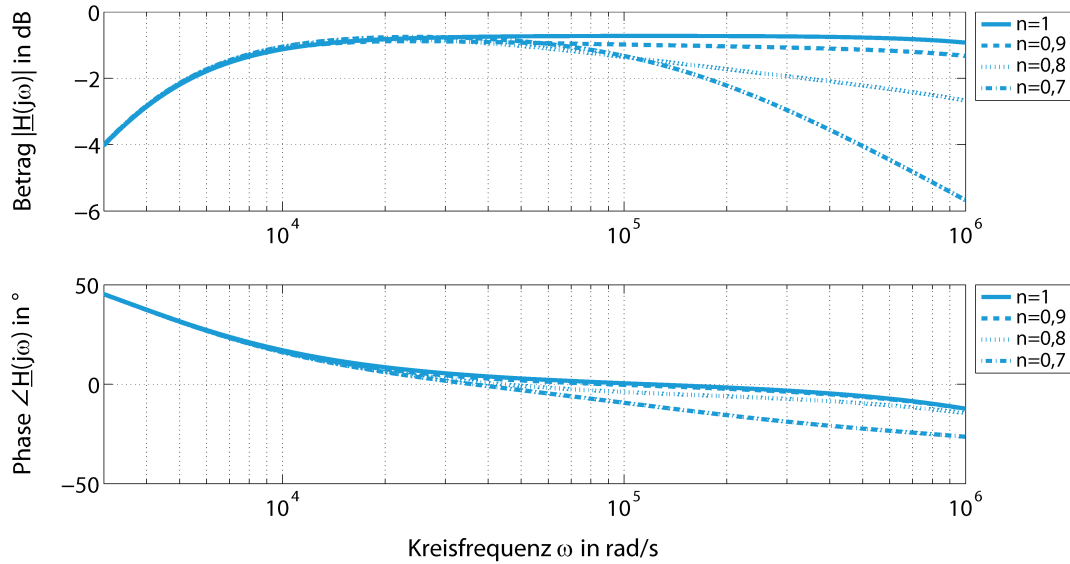
Sehr deutlich ist dabei der Hochpasscharakter der Kopplung zwischen einer Nervenzelle und einer Elektrode zu erkennen. Die mit einer extrazellulären Mikroelektrode messbare Signalamplitude wird durch den Amplitudengang bestimmt, die Signalform dagegen durch den Phasengang. Aus diesem Grund ist für eine Analyse des möglichen Signal-Rausch-Verhältnisses besonders die Betrachtung des Amplitudengangs von Interesse. Der Phasengang ist lediglich von Bedeutung, wenn gemessene Signalformen und nicht nur Signalzeitpunkte detektiert und analysiert werden sollen. Da dieser Aspekt für die vorliegende Arbeit nicht sehr relevant ist, spielt auch der Phasengang hierbei nur eine untergeordnete Rolle.



**Abbildung 5.3:** Bodediagramm mit Amplituden- und Phasengang der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  nach Gleichung 5.6 mit den Parametern aus Tabelle 5.1.

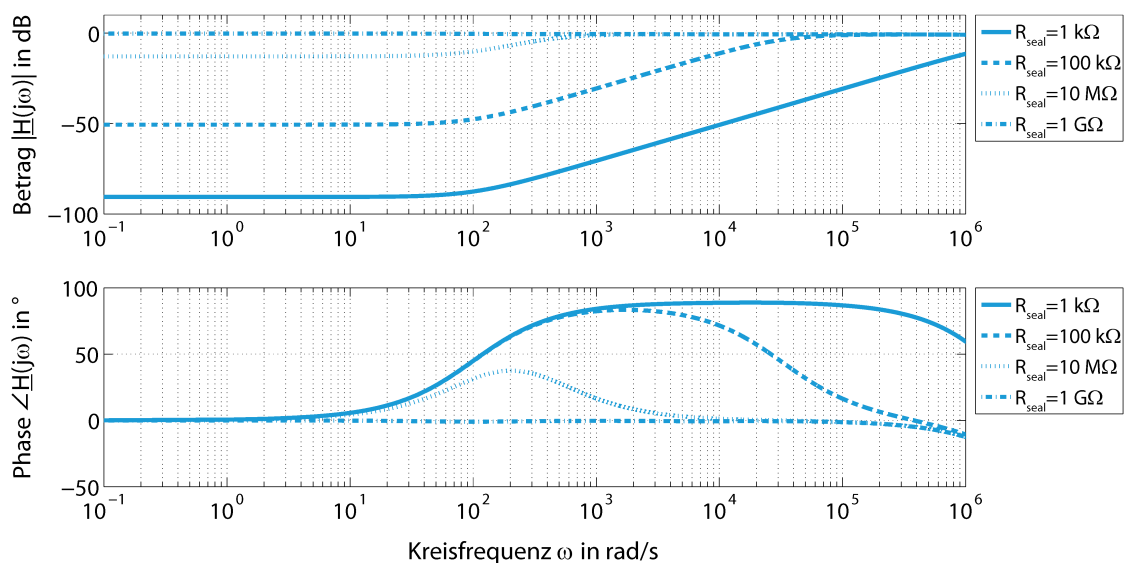
Wird der Exponent  $n$  des CPE in realistischen Grenzen zwischen 0,7 und 1,0 variiert, wird wie in Abbildung 5.4 dargestellt deutlich, dass  $n$  lediglich Auswirkungen auf die Transferfunktion in

hohen Frequenzbereichen hat. Daher ist es hinreichend genau das CPE hier durch einen idealen Kondensator zu ersetzen [751]. Wird der Kopplungswiderstand zwischen Zelle und Elektrode  $R_{\text{seal}}$  zwischen  $1 \text{ k}\Omega$  und  $1 \text{ G}\Omega$  variiert, d. h. die Qualität der Kopplung der Zelle auf die Elektrode untersucht, ergeben sich die in Abbildung 5.5 dargestellten Ergebnisse.



**Abbildung 5.4:** Bodediagramm der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  mit den Parametern aus Tabelle 5.1 mit verschiedenen Exponenten  $n$  des Konstant-Phasenelements CPE. Im Frequenzbereich  $1 \cdot 10^{-1} - 3 \cdot 10^3$  rad/s hat der Exponent  $n$  keinen Einfluss auf den Verlauf des Bodediagramms.

Sowohl die Dämpfung des Signals als auch die Phasenverschiebung werden mit höheren Widerstandswerten kleiner und betragen bei einem Widerstand von  $1 \text{ G}\Omega$ , einem sogenannten  $\text{G}\Omega$ -Seal,  $0 \text{ dB}$  bzw.  $0^\circ$  nahezu über das gesamte Frequenzspektrum.



**Abbildung 5.5:** Bodediagramm der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  mit den Parametern aus Tabelle 5.1 mit verschiedenen Werten des Widerstands  $R_{\text{seal}}$ . Bei einer besseren Kopplung, d. h. für höhere Widerstandswerte, sinkt sowohl die Dämpfung als auch die Phasenverschiebung stark ab.

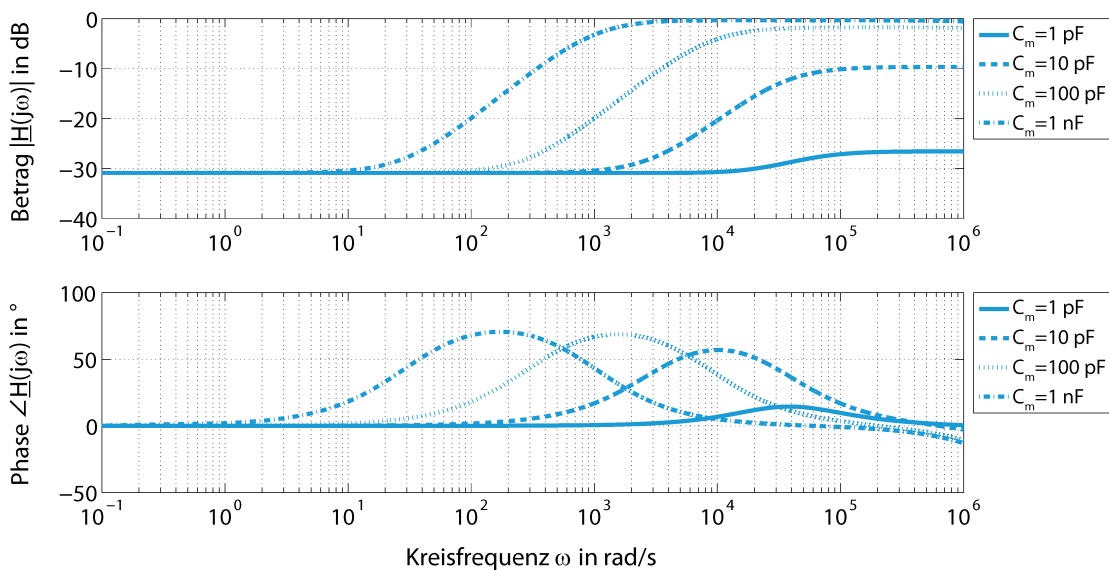


Damit wird deutlich, dass ein hoher Kopplungswiderstand für das Erreichen eines hohen Signal-Rausch-Verhältnisses vorteilhaft ist, da das Signal weniger gedämpft wird. Besonders interessant für die Kopplung ist dabei offensichtlich der Frequenzbereich neuronaler Aktivität von 800 bis 3 000 Hz, also etwa  $5 \cdot 10^3 - 19 \cdot 10^3$  rad/s [722, 752]. Es ist daher praktikabel, die Kopplung an der Frequenz von 1 000 Hz = 6 283 rad/s auszuwerten, wie es in Tabelle 5.2 für verschiedene Werte des Widerstands  $R_{\text{seal}}$  dargestellt ist.

**Tabelle 5.2:** Betrag und Phase von  $\underline{H}(j\omega)$  bei einer Frequenz von  $f = 1$  kHz in Abhängigkeit des Kopplungswiderstands  $R_{\text{seal}}$ . Mit steigendem Kopplungswiderstand wird sowohl die Dämpfung als auch die Phasenverschiebung stark reduziert. Ab einem Widerstand von etwa 10 M $\Omega$  ist die Dämpfung und die Phasenverschiebung zu vernachlässigen, sodass das extrazellulär gemessene Signal nahezu dem intrazellulären entspricht.

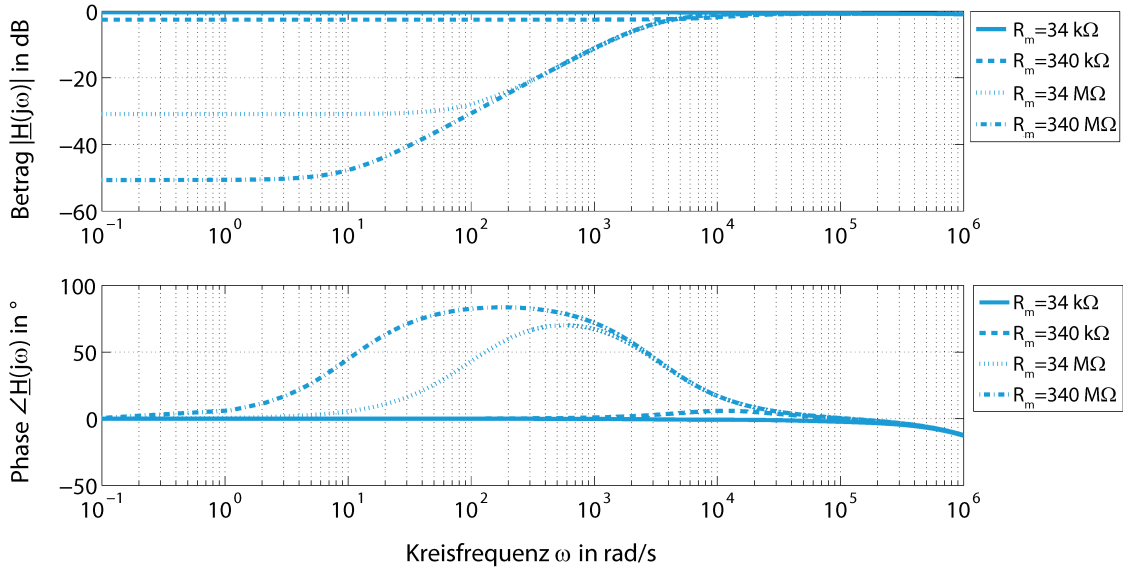
$R_{\text{seal}}$	1 k $\Omega$	10 k $\Omega$	100 k $\Omega$	1 M $\Omega$	10 M $\Omega$	100 M $\Omega$	1 G $\Omega$
$H(j\omega)$ in dB bei $f = 1$ kHz	-54,77	-34,78	-14,96	-1,70	-0,66	-0,65	-0,65
Phase $\angle \underline{H}(j\omega)$ in $^\circ$ bei $f = 1$ kHz	88,39	87,38	77,41	26,17	2,31	-0,31	-0,58

Zwar beruhen die Parameter der Zellmembran  $C_m$  und  $R_m$  auf der Biologie der Membran, und sind auf eine Fläche bezogen, konstant, jedoch variieren die Werte, je nachdem wie groß die an der Kopplung beteiligte Fläche der Zelle ist. Abhängig von der Größe dieser Fläche variieren die effektive Kapazität der Membran und über die Anzahl der an der Kopplung beteiligten Ionenkanäle auch der effektive Membranwiderstand leicht. Wie in Abbildung 5.6 dargestellt hat die effektive Kapazität  $C_m$  der Membran einen großen Einfluss auf die Transferfunktion. Abhängig von  $C_m$  ändern sich die Dämpfung und die Phasenverschiebung im neuronalen Frequenzbereich sehr stark. Auch hier führt eine gute Kopplung, d. h. eine hohe Kapazität, zu geringerer Dämpfung im interessierenden Frequenzbereich.



**Abbildung 5.6:** Bodediagramm der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  mit den Parametern aus Tabelle 5.1 mit verschiedenen Werten der effektiven Kapazität der Membran  $C_m$ . Deutlich ist zu erkennen, dass mit steigender effektiver Kapazität  $C_m$  die Dämpfung der Amplitude reduziert wird. Ebenso wird die Phasenverschiebung größer und in einen Bereich niedriger Frequenzen verschoben.

Ein ähnlicher Einfluss kann beim Membranwiderstand  $R_m$  beobachtet werden, wie es in Abbildung 5.7 dargestellt ist. Sowohl die Dämpfung als auch die Phasenverschiebung nimmt mit sinkendem Widerstand ab. Die Betrachtung beider Membranparameter macht deutlich, dass auch die Position einer Zelle bzw. der sogenannte Abdeckungsfaktor zwischen Zelle und Elektrode  $\eta_{el}$  beachtenswerten Einfluss auf Signalamplitude und -form besitzt. Der Abdeckungsfaktor  $\eta_{el}$  beschreibt dabei den Anteil der Elektrode, der von einer Zelle bedeckt wird. Ist eine Elektrode beispielsweise vollständig von einer Zelle bedeckt, gilt  $\eta_{el} = 1$ .



**Abbildung 5.7:** Bodediagramm der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  mit den Parametern aus Tabelle 5.1 mit verschiedenen Werten des effektiven Widerstands der Membran  $R_m$ . Sowohl die Dämpfung als auch die Phasenverschiebung nehmen mit sinkendem Widerstand ab.

Weder  $R_{el}$  noch  $C_{el}$  haben einen signifikanten Einfluss auf die Transferfunktion. Die Elektrodenimpedanz hat vielmehr einen Einfluss auf das thermische Rauschen, die Beschaffenheit der Elektrodenoberfläche wiederum auf den Koppelwiderstand  $R_{seal}$ . Der Einfluss von  $R_{el}$  und  $C_{el}$  auf die Transferfunktion sind in Anhang B Abbildungen B.1 und B.2 dargestellt. Der Leiterbahnwiderstand  $R_{met}$  und der Eingangswiderstand des Verstärkers  $R_{op}$  können kaum verändert werden und werden daher nicht näher betrachtet. Lediglich die Kapazität  $C_{shunt}$  kann durch das verwendete Isolationsmaterial bzw. dessen Dicke variiert werden. Änderungen zeigen jedoch nur bei sehr großen Abweichungen von typischen Werten eine Auswirkung auf den Verlauf der Transferfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  wie es ebenfalls in Anhang B Abbildung B.3 verdeutlicht wird.

Es ist jedoch zu erwarten, dass der Widerstand des Elektrolyten  $R_{spread}$  von nanostrukturierten Mikroelektroden geringer ist als von planaren. Werden mehrere eindimensionale Nanostrukturen auf einer Elektrode eingesetzt, so können diese als eine Vielzahl paralleler, kurzgeschlossener Nanoelektroden angesehen werden und  $R_{spread}$  reduziert sich entsprechend auf Werte von lediglich mehreren  $100 \Omega$  [423, 424, 753]. Weiterhin ist zu beachten, dass Gleichung 3.15 den Widerstand des Stofftransports  $R_{spread}$  ausschließlich für den Fall beschreibt, dass der Radius der planaren Elektrode  $r$  sehr viel kleiner als die Schichtdicke des Elektrolyten  $d_{Elektrolyt}$  ist. Diese Beschreibung beachtet jedoch keine auf der Elektrode befindlichen Neuronen und den damit verbundenen Effekt, dass der Elektrolyt nur noch den Spalt zwischen Zelle und Elektrode ausfüllt.  $R_{spread}$  kann in diesem Fall nach Gleichung 5.11 bestimmt werden. Durch Änderung des Elektrolytwiderstands ändert sich die Transferfunktion ähnlich wie beim Exponenten des CPE lediglich bei hohen Frequenzen

und der Einfluss kann daher bei Betrachtungen der Transferfunktion vernachlässigt werden. Die Transferfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  ist für verschiedene Werte von  $R_{\text{spread}}$  in Abbildung B.4 dargestellt.

$$R_{\text{spread}} = \frac{\rho d_{NE}(1 - \eta_{el})}{A} \quad (5.11)$$

mit

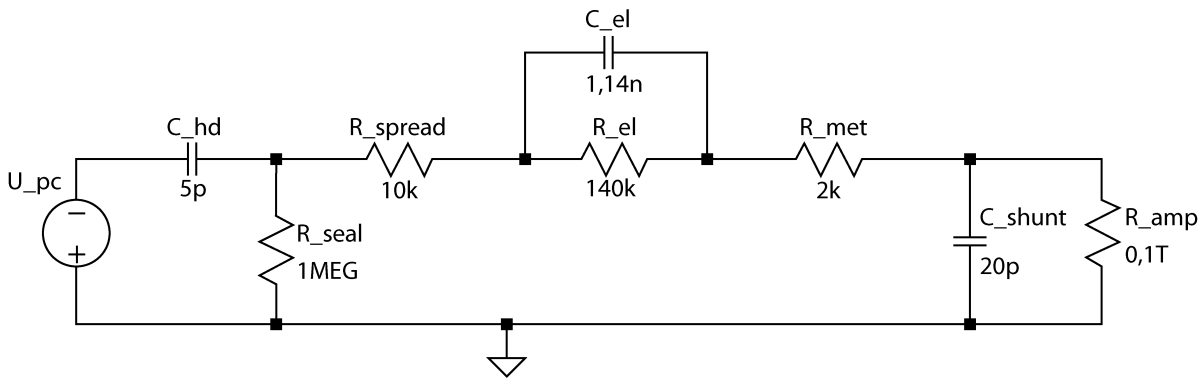
$\rho$  = Spezifischer Widerstand des Zellkulturmediums  $[\rho] = \Omega \text{ cm}$

$d_{NE}$  = Durchschnittlicher Abstand zwischen Zelle und Elektrode  $[d_{NE}] = \text{m}$

$\eta_{el}$  = Abdeckungsfaktor Zelle-Elektrode  $[\eta_{el}] = 1$

$A$  = Fläche der Elektrode  $[A] = \text{m}^2$

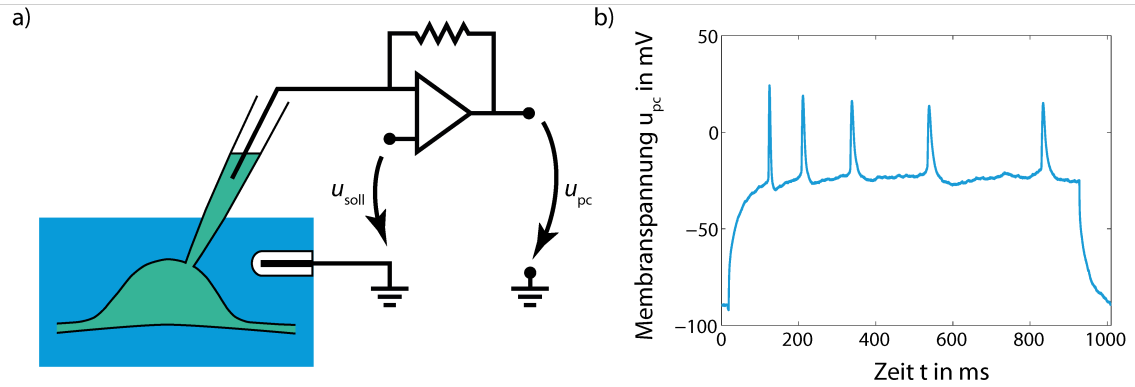
Nachdem nun die Transferfunktion und die Einflussfaktoren des Ersatzschaltbildes ausführlich diskutiert wurden, kann das hergeleitete Ersatzschaltbild auch in einem Simulationsprogramm *Simulation Program with Integrated Circuit Emphasis* (SPICE) wie beispielsweise LT-SPICE (Linear Technology, Milpitas, USA) implementiert werden [754]. Das hierfür verwendete Ersatzschaltbild ist in Abbildung 5.8 dargestellt.



**Abbildung 5.8:** In SPICE realisiertes Ersatzschaltbild der Schnittstelle Zelle-Elektrode. Die Kapazität der elektrochemischen Doppelschicht  $C_{hd}$ , dargestellt als  $C_{hd}$ , darf hier nicht vernachlässigt werden, da das über die Patch-Clamp-Methode gemessene Signal  $U_{pc}$  diese Doppelschicht noch passieren muss.

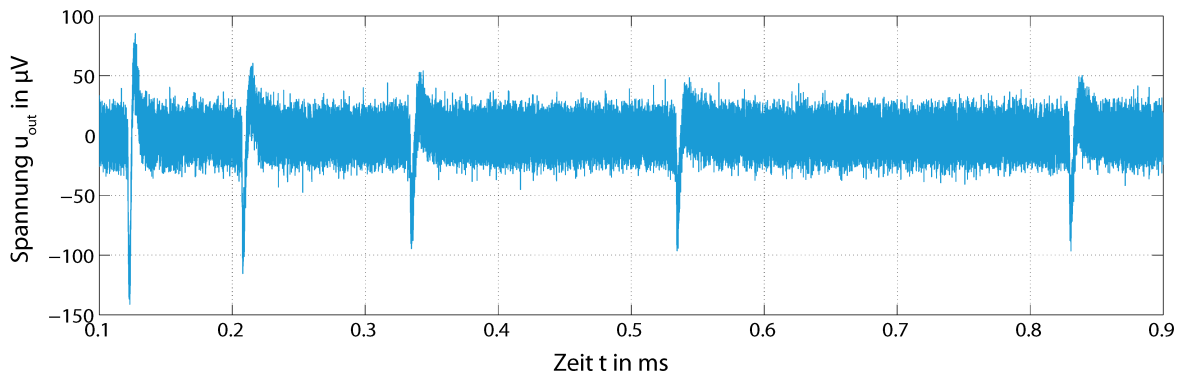
Als Eingangssignal für eine solche Simulation wird ein neuronales Aktionspotential verwendet, das über die sogenannte *whole-cell* Patch-Clamp-Technik gemessen wird [755]. Bei einer Patch-Clamp-Messung wird eine mit Elektrolyt gefüllte Patchpipette an der Zellmembran befestigt (vgl. Abb. 5.9a). Innerhalb der Pipette wird die Membran durch leichten Unterdruck entfernt und eine starke Verbindung zwischen Pipette und Membran hergestellt. Der Elektrolyt in der Elektrode wird dadurch Teil des intrazellulären Raums und die Membranspannung kann somit durch einen rückgekoppelten Operationsverstärker auf einen festen Wert geregelt werden. Gleichzeitig kann der Membranstrom beobachtet oder die Zelle durch einen Stromimpuls elektrisch stimuliert und dadurch Aktionspotentiale hervorgerufen werden (vgl. Abb. 5.9b).

Wird dieses Signal zur Simulation verwendet, wird ersichtlich, dass zwar  $C_m$  und  $R_m$  weggelassen werden müssen, da das gemessene Signal gerade auf der extrazellulären Seite der Membran detektiert wird, jedoch darf bei der Kopplung die kapazitive Doppelschicht an der Membran  $C_{hd}$  nicht vernachlässigt werden (vgl. Abschnitt 3.2.1). Der Wert der effektiven Grenzschichtkapazität  $C_{hd}$  hängt stark von der Güte der Kopplung zwischen Elektrode und Zelle ab [272, 273, 756], da diese durch die spezifische Kapazität der Zelle und die Fläche der Zelle bestimmt wird, die sich oberhalb der Elektrode befindet.



**Abbildung 5.9:** Schematischer Versuchsaufbau und Signal einer Patch-Clamp-Messung und hervorgerufene Aktionspotentiale einer Zelle des Kortex (14 DIV). a) Eine mit Elektrolyt gefüllte Patchpipette wird an der Zellmembran befestigt und die Membranspannung über einen Regelkreis auf einen bestimmten Wert geregelt. Gleichzeitig kann der Membranstrom beobachtet oder die Zelle durch einen Stromimpuls elektrisch stimuliert und dadurch Aktionspotentiale hervorgerufen werden. b) Aktionspotentiale werden durch einen Strom von 0,06 nA an einer auf -90 mV gehaltenen Zelle hervorgerufen (Forschungszentrum Jülich [755]).

In Abbildung 5.10 sind die fünf Aktionspotentiale aus Abbildung 5.9b mit den Parametern aus dem in Abbildung 5.8 vorgestellten Ersatzschaltbild als extrazellulär messbare Signale berechnet. Deutlich ist die typische Form eines extrazellulär gemessenen neuronalen Aktionspotentials zu erkennen. Aufgrund der bereits studierten Veränderung der Transferfunktion bei veränderten Parametern ist zu erwarten, dass auch die Amplitude und Form des messbaren Signals mit den Parametern des Ersatzschaltbildes variiert.



**Abbildung 5.10:** Ausgangssignal einer SPICE Simulation mit den Parametern aus dem in Abbildung 5.8 eingeführten Ersatzschaltbild. Deutlich sind die in Abbildung 5.9b dargestellten Aktionspotentiale als extrazellulär messbare Spikes mit ihrer typischen Signalform zu erkennen.

Tabelle 5.3 fasst den Einfluss verschiedener Parameter auf die Signalhöhe, d. h. die negative Amplitude, sowie die Signaldauer, d. h. die Halbwertsbreite des negativen Peaks, des ersten der fünf Signale zusammen. Die Elektrodenparameter  $C_{el}$  und  $R_{el}$  haben kaum Auswirkung auf Signalamplitude oder -form. Dagegen ist der Einfluss des Koppelwiderstands  $R_{seal}$  sowie der effektiven Doppelschichtkapazität  $C_{hd}$  sehr groß. Amplituden können von mehreren 100 nV bis zu über 10 mV und Halbwertsbreiten von mehreren 100 ns bis zu über 4 ms betragen. Nach Betrachtung der Transferfunktion sowie der SPICE-Simulation wird deutlich, dass hauptsächlich eine gute Kopplung zwischen Zelle und extrazellulärer Elektrode zu einer hohen messbaren Signalamplitude führt und die Elektrodenparameter  $R_{el}$  und  $C_{el}$  hierauf keinen Einfluss haben. Diese sind hingegen für das ther-

mische Rauschen maßgeblich und können daher auch zu einem hohen Signal-Rausch-Verhältnis beitragen.

**Tabelle 5.3:** Einfluss der Ersatzbildparameter  $C_{hd}$ ,  $R_{seal}$ ,  $R_{el}$  und  $C_{el}$  auf die in LT-Spice simulierte Signalamplitude und -halbwertsbreite des ersten Aktionspotentials aus Abbildung 5.10. Die Halbwertsbreite wird dabei lediglich am negativen Peak ermittelt. Alle weiteren Parameter entsprechen denen aus Abbildung 5.8.

$C_{hd}$	0,5 pF	5 pF	50 pF	500 pF
Spikeamplitude in $\mu V$	-141,09	-141,09	-1 297,11	-11 189,81
Halbwertsbreite in ms	1,906	1,906	1,958	2,151
$R_{seal}$	1 k $\Omega$	100 k $\Omega$	10 M $\Omega$	1 G $\Omega$
Spikeamplitude in $\mu V$	-0,197	-16,81	-1 226,59	-10 177,51
Halbwertsbreite in ms	0,397	0,576	2,018	4,289
$R_{el}$	1,4 k $\Omega$	14 k $\Omega$	140 k $\Omega$	1,4 M $\Omega$
Spikeamplitude in $\mu V$	-141,02	-141,99	-141,09	-140,64
Halbwertsbreite in ms	1,906	1,908	1,906	1,901
$C_{el}$	114 pF	1,14 nF	11,4 nF	114 nF
Spikeamplitude in $\mu V$	-140,14	-141,09	-141,25	-141,25
Halbwertsbreite in ms	1,913	1,906	1,918	1,918

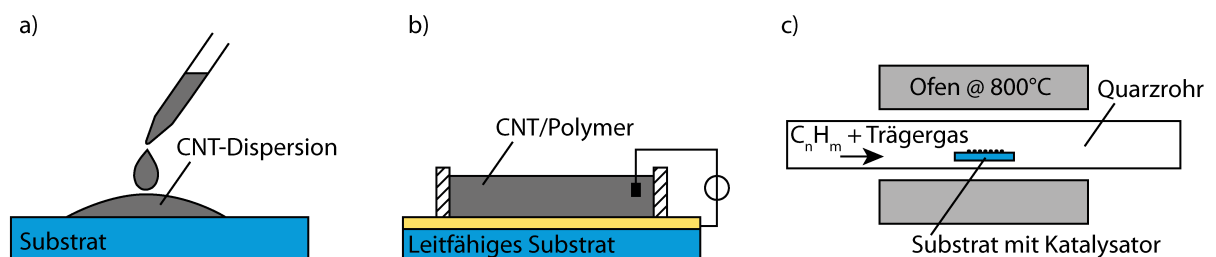
### 5.3 Mikrointegration von Nano- und Submikrostrukturen auf Mikroelektrodenarrays

Der Einsatz nanostrukturierter Mikroelektroden verspricht eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Reduktion der Elektrodenimpedanz und Verbesserung der Kopplung zwischen Zelle und Elektrode. Jedoch stellt die Integration dieser Nanostrukturen in ein Mikrosystem eine große Herausforderung dar [757, 758]. In diesem Abschnitt werden technologische Lösungsansätze für die Integration von Kohlenstoff-Nanoröhren und Gold-Nano bzw. Gold-Submikrodrähten auf Mikroelektroden diskutiert und neue Methoden erarbeitet.

#### 5.3.1 Mikrointegration von Kohlenstoff-Nanoröhren

Um Kohlenstoff-Nanoröhren auf ein Substrat bzw. auf Mikroelektroden aufzubringen, können mehrere grundlegende Methoden unterschieden werden, die in Abbildung 5.11 schematisch dargestellt sind. Hierzu gehört das Aufbringen aus einer Dispersion (Abb. 5.11a), die Abscheidung über Elektrodeposition (Abb. 5.11b) sowie die direkte Synthese vor Ort (Abb. 5.11c) [110]. Bei Beschichtung aus einer Dispersion werden Kohlenstoff-Nanoröhren zuerst in einem Lösungsmittel gelöst, auf ein Substrat transferiert und das Lösungsmittel durch Verdunsten entfernt, wodurch die CNTs auf dem Substrat zurückbleiben [759–763]. Neben dem großflächigen Beschichten eines Substrats [426, 764–766] ermöglicht diese Methode auch das Drucken [767] oder das Mikrokontaktstempeln [768, 769] von Kohlenstoff-Nanoröhren. Der Vorteil dieser Methode ist die Einfachheit des Herstellungsprozesses sowie der Kontrollierbarkeit der eingesetzten Kohlenstoff-Nanoröhren, da diese mit unterschiedlichen Längen, Durchmessern oder Eigenschaften (Anzahl der Wände, Funktionalisierung etc.) flexibel abgeschieden werden können. Weiter wird das Mikrosystem, in das die Nanoröhren integriert werden sollen, keinen hohen Temperaturen ausgesetzt, die üblicherweise für die CNT-Synthese notwendig sind und der Fertigungsprozess kann durch den Einsatz von

günstigen, nicht zwangsweise hochtemperaturbeständigen Materialien kosteneffizienter gestaltet werden. Allerdings sind die Nanoröhren lediglich durch Van-der-Waals-Kräfte an die Oberfläche gebunden und könnten sich daher lösen, wodurch sich die Elektrodeneigenschaften verschlechtern könnten. Es ist ebenfalls möglich, Kohlenstoff-Nanoröhren bzw. CNT/Polymer-Komposite durch Elektrodeposition abzuschneiden. Hierbei können Kohlenstoff-Nanoröhren, deren Seitenwände mit Carboxylgruppen funktionalisiert sind, mit einem leitfähigen Polymer vermischt und über Elektrodeposition auf Elektroden abgeschieden werden [426, 769, 770]. Im Vergleich zur ersten Methode ist die zweite aufwändiger, allerdings haften CNTs als Polymerverbund auf der Elektrodenoberfläche, was die Verbindung stabiler machen könnte. Im Polymerverbund jedoch sind die Nanoröhren eingebettet und nicht die gesamte Oberfläche der Strukturen kann zu einer erwünschten Kopplung beitragen.



**Abbildung 5.11:** Methoden der Mikrointegration von Kohlenstoff-Nanoröhren. a) Bei der Beschichtung aus einer Dispersion werden CNTs in einem Lösungsmittel gelöst und auf das Substrat transferiert. Nach Verdunsten des Lösungsmittels bleiben die Kohlenstoff-Nanoröhren zurück. b) CNT/Polymer-Komposite können durch Elektropolymersisation auf einem leitfähigen Substrat abgeschieden werden. c) Bei der direkten Synthese werden CNTs auf dem mit Katalysatormaterial beschichteten Mikrosystem in einem CVD-Ofen bei hohen Temperaturen und Gaszufuhr hergestellt.

Die direkte Synthese auf den Elektroden stellt die dritte Methode dar, Elektroden aus Kohlenstoff-Nanoröhren herzustellen. Hierbei wird der für die Synthese notwendige Katalysator, wie beispielsweise Nickel, photolithographisch strukturiert. Durch Variation der Syntheseparameter können ungeordnete [118, 362, 596, 771] und vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren hergestellt werden [423, 772]. Durch das direkte Wachstum der CNTs auf den Elektroden könnte deren Haftung erhöht und ein längerfristiger Einsatz ermöglicht werden. Der Nachteil der direkten Synthese besteht in der hohen Komplexität des Fertigungsverfahrens. Da die Synthese der CNTs üblicherweise bei sehr hohen Temperaturen von über 800°C stattfindet, müssen alle eingesetzten Materialien auf diese abgestimmt sein, um eine Zerstörung des Chips durch Schmelzen oder mechanische Spannungen zu vermeiden. Diese Komplexität kann durch eine Reduktion der Synthesetemperatur verringert werden, resultiert jedoch meist in einer schlechteren Qualität der Nanoröhren und damit zu Mikroelektroden mit schlechteren elektrochemischen Eigenschaften [773, 774]. Der Einsatz kleiner CVD-Öfen, in denen ein sehr homogener Gasfluss und Temperaturverteilung gegeben sind, gewährleisten ein homogenes Wachstum der Nanoröhren. Dies hat allerdings zur Folge, dass meist nur eine Einzelchipfertigung möglich und der Fertigungsaufwand entsprechend hoch ist. Eine Zusammenfassung und Gegenüberstellung der drei Fertigungsverfahren findet sich in Tabelle 5.4. Da für Neuroelektroden die hohe Oberfläche der Kohlenstoff-Nanoröhren genutzt werden soll, sind CNT/Polymer-Komposite an dieser Stelle nicht zweckmäßig und es sollen lediglich der Transfer mittels Dispersion von ungeordneten und die Synthese vor Ort von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren als Integrationsstrategie verfolgt werden. Die Fertigung von Mikroelektrodenarrays mit diesen beiden Integrationsstrategien sind in den Abschnitten 6.2 und 6.1 detailliert beschrieben.

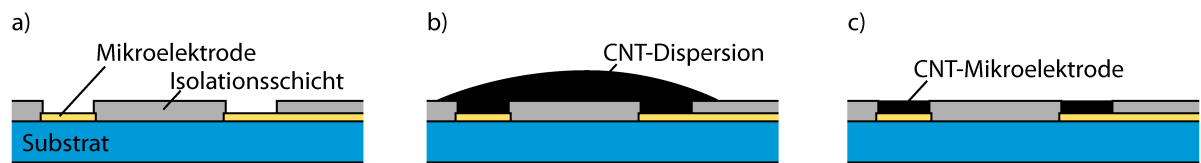


**Tabelle 5.4:** Gegenüberstellung der Integrationsmethoden von Kohlenstoff-Nanoröhren auf Mikroelektroden.

Methoden	Vorteile	Nachteile
Abscheidung aus Dispersion	<ul style="list-style-type: none"><li>• Einfachheit</li><li>• Niedrige Temperaturen</li><li>• Flexibilität der einsetzbaren CNTs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geringe Haftung der CNTs</li><li>• Nur Beschichtungen aus ungeordneten CNTs möglich</li></ul>
Elektrodeposition	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hohe Stabilität</li><li>• Niedrige Temperaturen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Keine reinen Nanoröhren</li></ul>
Vor-Ort-Synthese	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gute Haftung der CNTs</li><li>• Synthese von ungeordneten und vertikal angeordneten CNTs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hohe Temperaturen</li><li>• unter Umständen nur Einzelchipfertigung</li></ul>

Bedingt durch die hohen Prozesstemperaturen während der CNT-Synthese sind die einsetzbaren Werkstoffe bei der Vor-Ort-Synthese eingeschränkt. Als Trägersubstrat soll daher Silizium, für Leiterbahnen und Elektroden dotiertes Poly-Silizium und als Isolationsschicht Siliziumdioxid verwendet werden. Die Katalysatormaterialien Aluminium und Eisen werden mittels photolithographischer Strukturierung ausschließlich auf den Elektrodenflächen abgeschieden. Aluminium dient hauptsächlich als Diffusionsbarriere, jedoch verschmilzt ein Teil dieses Materials bei hohen Temperaturen von 800°C zu Nanopartikeln aus intermetallischen Phasen mit Eisen. Die Zusammensetzung und der Abstand dieser Partikel ist dabei entscheidend für das Wachstum und die Eigenschaften der Kohlenstoff-Nanoröhren [547, 548, 775, 776]. Durch Wahl geeigneter Syntheseparameter kann das Wachstum sehr hoher, vertikal angeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren erzielt werden. Nach Entstehen der Nanopartikel in der CVD-Reaktionskammer strömen Argon und Wasserstoff als Trägergase, Ethylen als Kohlenstoffquelle und eine geringe Menge Wasserdampf durch den Ofen. Ethylen spaltet sich in seine Elemente und Kohlenstoff diffundiert in die Katalysatorpartikel, die jedoch nur eine begrenzte Aufnahmekapazität für Kohlenstoff besitzen. Überschüssige Kohlenstoffatome werden als kristalline Kohlenstoff-Nanoröhren an die Partikel angelagert. Der Wachstumsprozess wird erst dann gestoppt, wenn kein Kohlenstoff mehr in die Partikel diffundieren kann. Da überschüssige C-Atome auch als amorpher Kohlenstoff an den Partikeln abgeschieden werden und diese den Diffusionsprozess von weiterem Kohlenstoff verhindern, muss dieser unerwünschte Kohlenstoff entfernt und die Katalysatoren reaktiviert werden. Nur dadurch ist Wachstum von sehr langen CNTs zu erzielen. Der sich im System befindliche Wasserdampf erfüllt genau diesen Zweck und reagiert mit Kohlenstoff nach  $C + 2H_2O \rightleftharpoons CO_2 \uparrow + 2H_2 \uparrow$  [546, 547, 777]. Auf diese Weise können Wachstumsraten der vertikal angeordneten CNTs von bis zu 50 µm/min und Höhen von über 2 mm erzielt werden. Die meisten Kohlenstoff-Nanoröhren besitzen zwei Wände und haben einen mittleren Durchmesser von 4 - 6 nm. Der mittlere Abstand zwischen zwei Röhren beträgt 15 - 20 nm, was zu einer Dichte von etwa 1 600 CNTs/µm<sup>2</sup> führt [776].

Für den Transfer von Kohlenstoff-Nanoröhren wird eine CNT-Dispersion auf ein Mikroelektrodenarray mit planaren Elektroden gegeben. Das Mikrosystem muss bei diesem Prozess lediglich gegen das verwendete Lösungsmittel resistent sein, aber keinen hohen Temperaturen standhalten, weshalb Standardmaterialien wie z. B. Glas als Substrat eingesetzt werden können. Die Gold-Leiterbahnen des Mikroelektrodenarrays sollen durch eine dünne Schicht biokompatibles Polyimid isoliert sein, welche an den Mikroelektroden und seitlichen Kontaktflächen lithographisch geöffnet wird (vgl. Anhang C). Die dadurch entstehenden Stufen erzeugen Kavitäten, deren Volumen durch die Grundfläche der Elektrode und die Höhe der Isolationsschicht definiert ist. Nach Aufbringen der Dispersion, Verdunsten des Lösungsmittels und Entfernen überschüssiger CNTs mittels Rakel bleiben Kohlenstoff-Nanoröhren lediglich in diesen Kavitäten zurück (vgl. Abb. 5.12).



**Abbildung 5.12:** Fertigungskonzept für CNT-Mikroelektroden aus Dispersion. a) Nach MEA-Fertigung bildet der Photolack an den Mikroelektroden eine Kavität. b) Auf das Elektrodenarray wird CNT-Dispersion appliziert. c) Nach Verdunsten des Lösungsmittels und Entfernen überschüssiger Kohlenstoff-Nanoröhren verbleiben die CNTs lediglich in den Elektrodenkavitäten.

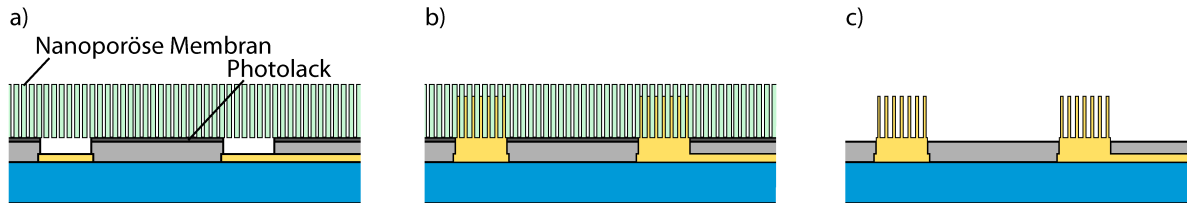
### 5.3.2 Mikrointegration von Gold-Nano und Gold-Submikrodrähten

Um Gold-Nanodrähte bzw. Gold-Submikrodrähte in ein Mikrosystem zu integrieren, können diese ähnlich wie Kohlenstoff-Nanoröhren entweder transferiert, in Polymere eingebettet oder direkt vor Ort hergestellt werden. Beim erstgenannten Ansatz werden meist templatfrei, durch Katalysator initiiert hergestellte Gold-Nanodrähte mit einem Lösungsmittel in eine Dispersion überführt und anschließend transferiert [778–780]. Da jedoch die bei dieser Herstellungsmethode eingesetzten grenzflächenaktiven Substanzen, wie beispielsweise Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB), toxisch wirken können, ist diese Methode für den vorgesehenen Einsatz bei Neuroelektroden nicht anwendbar. Ebenso ist der Ansatz von Nanodraht/Polymer-Kompositen [781] an dieser Stelle nicht zielführend, da eine möglichst große elektrochemisch aktive Oberfläche vorhanden sein sollte.

Nach Ausschluss der ersten beiden Methoden zur Mikrointegration von Gold-Nanodrähten bzw. Gold-Submikrodrähten ist die Synthese vor Ort das zu wählende Integrationsverfahren. Hierbei können noch einmal zwei Methoden der Vor-Ort-Synthese unterschieden werden, die templatfreie und die templatbasierte. Da jedoch grenzflächenaktive Substanzen der templatfreien Methode immer kritisch sind, ist es nicht zielführend, Impfkristalle für die Katalysator initiierte Methode vor Ort abzuscheiden und anschließend dort gezielt Nanodrähte herzustellen [782]. Bei der templatbasierten Herstellungsmethode werden bei geeigneter Wahl des Elektrolyten keine toxischen Vorprodukte eingesetzt. Mögliche Template wurden bereits in Abschnitt 4.2.2 vorgestellt. Anodisiertes Aluminiumoxid ist dabei das bevorzugte Templat, da es durch Abscheidung von Aluminium und anschließendem Anodisieren leicht in ein Mikrosystem integriert werden kann. Im eigentlichen Abformungsprozess wird das Templat mit Gold gefüllt und anschließend selektiv entfernt [111, 783, 784]. Die Höhe der Nanostrukturen ist bei dieser Methode aufgrund der geringen Schichtdicke des anodisierten Aluminiumoxids von etwa  $1\ \mu\text{m}$  in der Regel auch sehr gering. Sollen höhere Nanodrähte in ein Mikrosystem integriert werden, muss ein anderes Templat, wie beispielsweise nano- bzw. submikroporöse Polycarbonatfolien, eingesetzt werden. Diese Membranen werden in einem gesonderten Prozessschritt hergestellt und müssen anschließend in das System integriert werden, um dort als Galvanoform verwendet werden zu können.

In dieser Arbeit sollen Gold-Nano- bzw. Submikrodrähte mit einer Höhe  $> 1\ \mu\text{m}$  auf Mikroelektroden integriert werden. Dazu werden wie in Abbildung 5.13 schematisch dargestellt, kommerziell erhältliche PC-Membranen (Whatman, Maidstone, United Kingdom) mit einem Porendurchmesser von  $200\ \text{nm}$  und einer Porendichte von  $6 \cdot 10^8\ \text{cm}^{-2}$  thermisch auf eine dünne (etwa  $1\ \mu\text{m}$ ) Schicht Photolack laminiert und so fixiert. Dabei bestimmt der Durchmesser der Poren, ob Nano- oder Submikrodrähte hergestellt werden. Aufgrund der beschränkten Dichte der Poren ist der erstrebte Oberflächenzugewinn bei  $200\ \text{nm}$ -Poren größer als bei Poren mit einem Durchmesser von  $100\ \text{nm}$ , weshalb im weiteren Verlauf Submikrodrähte hergestellt werden (vgl. Abschnitt 5.4). Prinzipiell ist die beschriebene Technologie jedoch auch für Nanodrähte mit einem Durchmesser  $< 100\ \text{nm}$

anwendbar. Die Poren, die sich oberhalb einer Mikroelektrode befinden, werden durch Elektrodeposition gefüllt. Da im gesamten Fertigungsprozess das Mikrosystem keine Belastung durch hohe Temperaturen oder starke Lösungsmittel erfährt, wird als Substrat Glas, als Leiterbahn und Elektrodenmaterial Gold und als elektrische Isolation der Leiterbahnen der Photolack SU 8 eingesetzt, der direkt photolithographisch strukturiert werden kann (vgl. Anhang C). Die Fertigung von Mikroelektrodenarrays mit dieser Integrationsstrategie ist im Abschnitt 6.3 detailliert beschrieben.



**Abbildung 5.13:** Fertigungskonzept für Gold-Submikrodraht-Mikroelektroden. a) Eine submikroporöse PC-Membran wird auf eine dünne Schicht strukturierten Photolack laminiert und im Mikrosystem fixiert. b) Die Poren werden durch Elektrodeposition gefüllt. c) Nach selektivem Entfernen der Membran bleiben die freistehenden Gold-Submikrodrähte auf den Mikroelektroden zurück.

Um eine noch größere Kapazität, eine bessere Biokompatibilität und einen höheren Korrosionswiderstand der Elektroden zu erreichen, kann das anorganische Metall mit organischen, leitfähigen Polymeren beschichtet werden. Die Leitfähigkeit des Polymers sollte dabei möglichst hoch sein, um den Widerstand so gering wie möglich zu gestalten und es sollte eine hohe elektrochemisch aktive Oberfläche aufweisen, um die Kapazität weiter zu erhöhen [389]. Aufgrund der in Abschnitt 3.6 beschriebenen überlegenen Eigenschaften und der sehr hohen Oberfläche von abgeschiedenem Poly(3,4-ethylenedioxy-thiophene) (PEDOT) soll hier dieses Polymer verwendet werden. Durch elektrochemische Polymerisation können sowohl planare, metallische Mikroelektroden als auch Mikroelektroden mit Gold-Nano bzw. Submikrodrähten selektiv von nanorauem PEDOT beschichtet werden. Dabei wird das Monomer EDOT oxidiert und als leitfähige dünne Schicht auf der Anode abgeschieden [785]. PEDOT kann aus verschiedenen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Alkohole [786, 787], Acetonitril [398], Propylencarbonat [788, 789] und Wasser [397, 790–792] polymerisiert werden. Aufgrund der Neutralität von Wasser bietet sich die Polymerisation aus einer wässrigen Lösung besonders in Mikrosystemen für biomedizinischen Einsatz an. Da das Monomer 3,4-Ethylenedioxythiophene (EDOT) allerdings nur schlecht löslich ist, wird die Löslichkeit durch Beigabe eines Gegenions erhöht, wie beispielsweise Natrium-Polystyrolsulfonat (NaPSS), das während der Polymerisation auch gleichzeitig ladungskompensierend wirkt [408, 414, 415]. Ab einer kritischen Konzentration (kritische Mizellbildungskonzentration, KMK) bilden sich in der Lösung EDOT:NaPSS-Mizellen, die auf der Elektrode adsorbieren und potentiostatisch oder galvanostatisch durch Oxidation polymerisiert werden können [793, 794]. Auch dieser Fertigungsprozess ist im Abschnitt 6.3 detailliert beschrieben.

#### 5.4 Impedanzreduktion einer Mikroelektrode durch eindimensionale Nanostrukturen

Ein Ersatzschaltbild, mit dem die Schnittstelle zwischen einer Elektrode und einem Elektrolyten modelliert werden kann, wurde bereits in Kapitel 3.1 hergeleitet und ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Da die Warburgimpedanz bei einem durch die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmten Prozess vernachlässigt werden kann, vereinfacht sich das Ersatzschaltbild zu einer Reihenschaltung aus metallischem Leiterbahnwiderstand  $R_{\text{met}}$ , Elektrolytwiderstand  $R_{\text{spread}}$  sowie der komplexen Elektrodenimpedanz. Diese ist durch eine Parallelschaltung aus Elektrodenkapazität  $C_{\text{el}}$  und

Elektronentransferwiderstand  $R_{el}$  gegeben. Die Gesamtimpedanz ergibt sich somit nach Gleichung 5.12.

$$\underline{Z} = R_{ms} + \underline{Z}_{el} \quad (5.12)$$

mit

$$R_{ms} = R_{spread} + R_{met} \quad [R_{ms}] = \Omega$$

$$\underline{Z}_{el} = \left[ \frac{1}{R_{el}} + j\omega C_{el} \right]^{-1} \quad [\underline{Z}_{el}] = \Omega$$

$\underline{Z}$  lässt sich nach einigen Umformungen von  $\underline{Z}_{el}$  auch durch Gleichung 5.13 ausdrücken.

$$\begin{aligned} \underline{Z} &= R_{ms} + \frac{R_{el} - j\omega R_{el}^2 C_{el}}{1 + \omega^2 R_{el}^2 C_{el}^2} \\ &= \frac{R_{ms} + R_{el} + \omega^2 R_{ms} R_{el}^2 C_{el}^2 - j\omega R_{el}^2 C_{el}}{1 + \omega^2 R_{el}^2 C_{el}^2} \end{aligned} \quad (5.13)$$

Real- und Imaginärteil ergeben sich dabei nach Gleichungen 5.14.

$$|\operatorname{Re}(\underline{Z})| = R_{ms} + \frac{R_{el}}{1 + \omega^2 R_{el}^2 C_{el}^2} \quad |\operatorname{Im}(\underline{Z})| = \frac{\omega R_{el}^2 C_{el}}{1 + \omega^2 R_{el}^2 C_{el}^2} \quad (5.14)$$

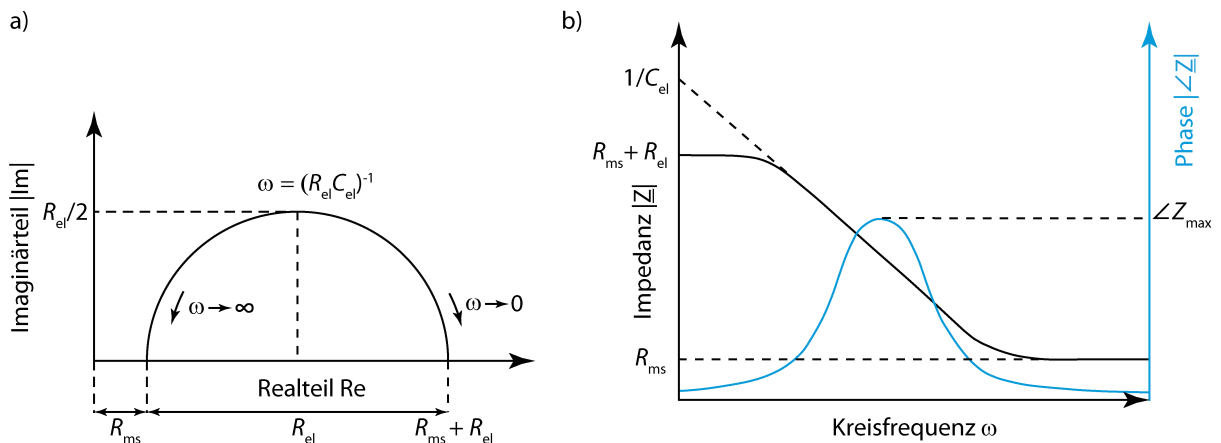
Durch eine Grenzfallbetrachtung ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$\omega \rightarrow 0 : \quad |\operatorname{Re}(\underline{Z})| = R_{ms} + R_{el} \quad |\operatorname{Im}(\underline{Z})| = 0 \quad (5.15)$$

$$\omega \rightarrow \infty : \quad |\operatorname{Re}(\underline{Z})| = R_{ms} \quad |\operatorname{Im}(\underline{Z})| = 0 \quad (5.16)$$

$$\omega = \frac{1}{R_{el} C_{el}} : \quad |\operatorname{Re}(\underline{Z})| = R_{ms} + \frac{R_{el}}{2} \quad |\operatorname{Im}(\underline{Z})| = \frac{R_{el}}{2} \quad (5.17)$$

Wird der Imaginärteil über den Realteil in der gaußschen Zahlenebene aufgetragen, ergibt sich das Nyquist-Diagramm, das auch „Ortskurve der Elektrodenimpedanz“ genannt wird und in Abbildung 5.14a dargestellt ist. Durch Trennung in Betrag  $|\underline{Z}|$  und Phase  $\angle \underline{Z}$  und Auftragen in Abhängigkeit von der Kreisfrequenz  $\omega$  (Abb. 5.14b) ergibt sich eine explizite Darstellung in Abhängigkeit von der Frequenz. Dabei wird die Phase einfach logarithmisch, der Betrag doppelt logarithmisch aufgetragen.

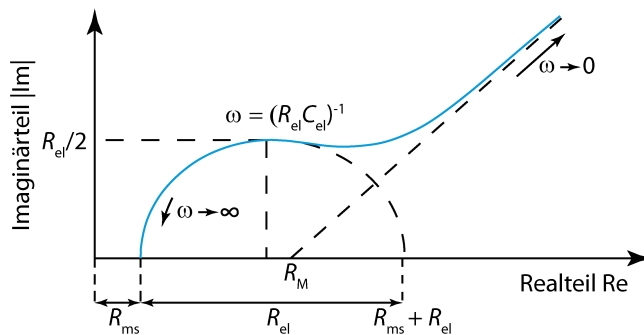


**Abbildung 5.14:** Darstellung des Nyquist-Diagramms und Bode-Plots der Elektrodencharakteristik nach Gleichung 5.13. a) Im Nyquist-Diagramm werden Real- und Imaginärteil der Impedanz  $\underline{Z}$  in der Gaußschen Zahlenebene aufgetragen. b) Im Bode-Plot werden der Betrag  $|\underline{Z}|$  doppelt logarithmisch sowie die Phase  $\angle \underline{Z}$  einfach logarithmisch in Abhängigkeit von der Kreisfrequenz  $\omega$  aufgetragen.

Aus diesem Bode-Plot können die selben Informationen abgelesen werden wie aus einem Nyquist-Diagramm. Für sehr geringe und sehr hohe Frequenzen tritt keine Phasenverschiebung mehr auf und die Impedanz  $Z$  nähert sich an  $(R_{el} + R_{ms})$  bzw.  $(R_{ms})$ . Der Mittelteil kann linear bis zur Ordinate verlängert werden, wobei der Schnittpunkt mit der Achse dem Wert  $(\frac{1}{C_{el}})$  entspricht [795]. Bei der Frequenz des Wendepunktes der Impedanz  $|Z|$  erreicht die Phasenverschiebung ihr Maximum. Durch Berechnung dieses Punktes können aus dem Maximalwert der Phasenverschiebung  $\angle Z_{max}$  nach Gleichung 5.18  $C_{el}$ ,  $R_{el}$  und  $R_{ms}$  miteinander verknüpft werden.

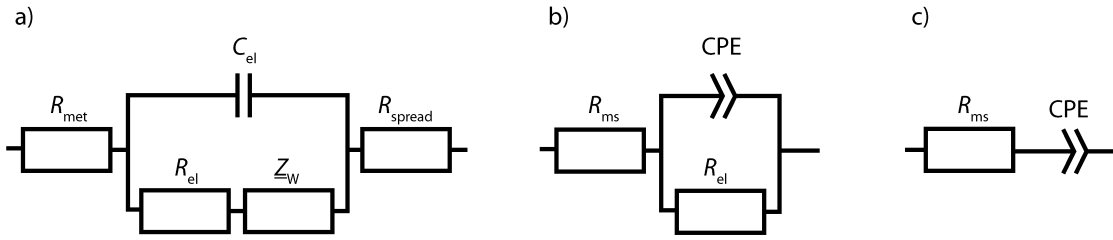
$$\omega(\angle Z_{max}) = \frac{1}{R_{el}C_{el}} \sqrt{1 + \frac{R_{el}}{R_{ms}}} \quad (5.18)$$

Wäre der Prozess an der Grenzfläche zwischen Elektrode und Elektrolyt nicht nur durch die Reaktionsgeschwindigkeit, sondern auch durch die Diffusionsgeschwindigkeit der Reaktanten zur Elektrodenoberfläche bestimmt, so könnte die Warburgimpedanz (vgl. Abschnitt 3.1.3) nicht vernachlässigt werden. Diffusionskontrollierte Teilprozesse dominieren bei niedrigen Frequenzen, weshalb sich lediglich der rechte Teil des Nyquist-Diagramms ändern würde. Ohmscher Widerstand und Kapazität der Warburgimpedanz besitzen den gleichen Betrag, weshalb ein Aufragen im Nyquist-Diagramm eine Gerade mit einem Winkel von  $45^\circ$  ergibt (vgl. Abb. 5.15). Der Fußpunkt  $R_M$  ist eine Funktion aus Lösungskonzentrationen, Diffusionskoeffizienten sowie Doppelschichtkapazität [796].



**Abbildung 5.15:** Nyquist-Diagramm unter Berücksichtigung der Warburgimpedanz. Durch Einführen des Warburgelements weist das Nyquistdiagramm bei niedrigen Kreisfrequenzen einen Winkel von  $45^\circ$  auf. Der Fußpunkt  $R_M$  ist eine Funktion aus Lösungskonzentrationen, Diffusionskoeffizienten sowie Doppelschichtkapazität.

Die in Realität verlustbehaftete Doppelschichtkapazität  $C_{el}$  kann ferner durch ein Konstant-Phasenelement ersetzt werden. Bei ideal polarisierbaren Elektroden ist der Transferwiderstand  $R_{el}$  an der Schnittstelle Elektrolyt-Elektrode sehr groß und kann daher wie die Warburgimpedanz vernachlässigt werden [711]. Dadurch ergibt sich eine sehr einfache Reihenschaltung aus einem Widerstand  $R_{ms} = R_{met} + R_{spread}$  und einem Konstant-Phasenelement [333, 342, 363, 424]. Abbildung 5.16 stellt die Vereinfachung des Ersatzschaltbildes (c) aus dem vollständigen (a) über eine erste Vereinfachung durch Vernachlässigung der Warburgimpedanz (b) dar. Die Impedanz aus CPE und  $R_{ms}$  wird im Folgenden  $\underline{Z}$  oder auch  $\underline{Z}_{el}$  genannt, da dies die Elektrodenimpedanz ist, die experimentell bestimmbar ist und der Widerstand des Elektrolyten nur geringen Einfluss auf die Impedanz hat.



**Abbildung 5.16:** Schrittweise Vereinfachung des Ersatzschaltbildes zwischen Elektrode und Elektrolyt. a) Das vollständige Ersatzschaltbild (vgl. Abb. 3.8) geht durch Vernachlässigung der Warburgimpedanz und Zusammenfassen der beiden seriellen Widerstände  $R_{met}$  und  $R_{spread}$  zu  $R_{ms}$  in das in b) dargestellte Ersatzschaltbild über. Durch weitere Vernachlässigung des Ladungsträger-Transferwiderstands ergibt sich das in c) dargestellte R-CPE Ersatzschaltbild.

Die Impedanz  $\underline{Z}$  lässt sich daher auch durch Gleichung 5.19 zusammenfassen.

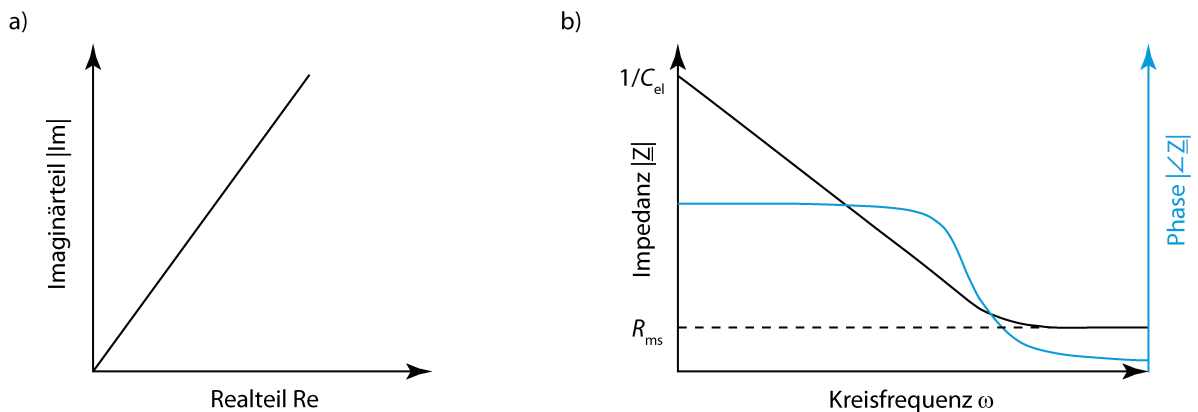
$$\underline{Z} = R_{ms} + \frac{1}{(j\omega)^n Q_0} \quad (5.19)$$

Durch eine Grenzfallbetrachtung ergibt sich für die Gesamtimpedanz folgender Zusammenhang:

$$\omega \rightarrow 0 : |\underline{Z}| = \infty \quad (5.20)$$

$$\omega \rightarrow \infty : |\underline{Z}| = R_{ms} \quad (5.21)$$

Die sich ergebenden Nyquist- und Bode-Diagramme sind in Abbildung 5.17 dargestellt. Dieses vereinfachte Modell eignet sich sehr gut, um die Parameter der Schnittstelle zwischen Elektrode und Elektrolyt zu simulieren bzw. die Parameter einer Messung durch ein Fitting zu quantifizieren. Der Widerstand modelliert hierbei hauptsächlich den metallischen Widerstand der Leiterbahnen sowie den Elektrolytwiderstand. Das Konstant-Phasenelement modelliert die kapazitive Kopplung. Diese elektrochemische Kapazität ist direkt proportional zur Oberfläche der Elektrode, weshalb ein direkter Zusammenhang zwischen der Impedanz einer Mikroelektrode und ihrer Mikro- und Nanostruktur existiert.



**Abbildung 5.17:** Darstellung des Nyquist-Diagramms und Bode-Plots der Elektrodencharakteristik nach Gleichung 5.19. a) Im Nyquist-Diagramm werden Real- und Imaginärteil der Impedanz  $\underline{Z}$  in der Gaußschen Zahlenebene aufgetragen. b) Im Bode-Plot werden der Betrag  $|\underline{Z}|$  doppelt logarithmisch sowie die Phase  $\angle \underline{Z}$  einfach logarithmisch in Abhängigkeit von der Kreisfrequenz  $\omega$  aufgetragen.



Steigt die Kapazität durch eine Vergrößerung der Oberfläche wird die Impedanz reduziert. Das Maß der Oberflächenvergrößerung hängt dabei stark mit dem Elektrodenmaterial und dessen Beschaffenheit zusammen. In den folgenden Abschnitten soll daher das für die drei realisierten Integrationsstrategien von Kohlenstoff-Nanoröhren und Gold-Submikrodrähten theoretisch zu erwartende Impedanzverhalten untersucht werden. Dabei wird der Exponent des Konstant-Phasenelements zu  $n = 1$  gewählt, wodurch sich die Impedanz der Elektrode zu  $\underline{Z} = R_{ms} + \frac{1}{j\omega C_{el}}$  ergibt. Der Widerstand  $R_{ms}$  wird bei allen Untersuchungen konstant auf  $10 \text{ k}\Omega$  belassen und lediglich die durch Oberflächenvergrößerung verursachte Kapazitätserhöhung betrachtet. Es ist jedoch, wie bereits im vorherigen Abschnitt 5.2 erläutert, zu erwarten, dass der Widerstand  $R_{spread}$  durch die Parallelschaltung vieler Nanoelektroden sinkt und daher auch  $R_{ms}$  reduziert wird.

#### 5.4.1 Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

Durch die Integration von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren auf Mikroelektroden kann die Kapazitätserhöhung durch die Vergrößerung der Oberfläche berechnet werden. Diese ergibt sich nach Gleichung 5.22. Dabei wird angenommen, dass sowohl Innen- als auch Außen-seite der Kohlenstoff-Nanoröhren benetzen [797, 798] und somit zur elektrochemischen Kopp-lung beitragen. Ist dies nicht gegeben, kann der Innendurchmesser auf  $0 \text{ nm}$  gesetzt und eine Kohlenstoff-Nanoröhre wie ein Kohlenstoff-Nanodraht behandelt werden.

$$A_{win,VACNT} = h_{VACNT} 2 \pi (r_{in} + r_{out}) \rho_{CNT} + 1 \quad (5.22)$$

mit

$\rho_{CNT}$  = Anzahl der CNTs pro Fläche

$[\rho_{CNT}] = \text{m}^{-2}$

$h_{VACNT}$  = Länge der CNTs

$[h_{VACNT}] = \text{m}$

$r_{out}$  = Außenradius

$[r_{out}] = \text{m}$

$r_{in}$  = Innenradius

$[r_{in}] = \text{m}$

Die in dieser Arbeit hergestellten Mikroelektroden und Kohlenstoff-Nanoröhren weisen folgende Dimensionen auf:  $\rho_{CNT} = 1600 \text{ }\mu\text{m}^{-2}$ ,  $r_{out} = 2,5 \text{ nm}$ ,  $r_{in} = 2 \text{ nm}$  und es ergibt sich eine von der Höhe  $h_{VACNT}$  (in  $\mu\text{m}$ ) abhängige vergrößerte Kapazität nach  $C_{el} = (45,24 h_{VACNT}/\mu\text{m} + 1) C_0$ . Das Impedanzverhalten nach Betrag und Phase für Mikroelektroden mit verschiedenen hohen vertikalen Kohlenstoff-Nanoröhren mit  $C_0 = 0,1 \text{ nF}$ ,  $R_{ms} = 10 \text{ k}\Omega$  und  $n = 1$  [363, 799] sind in Tabelle 5.5 zusammengefasst.

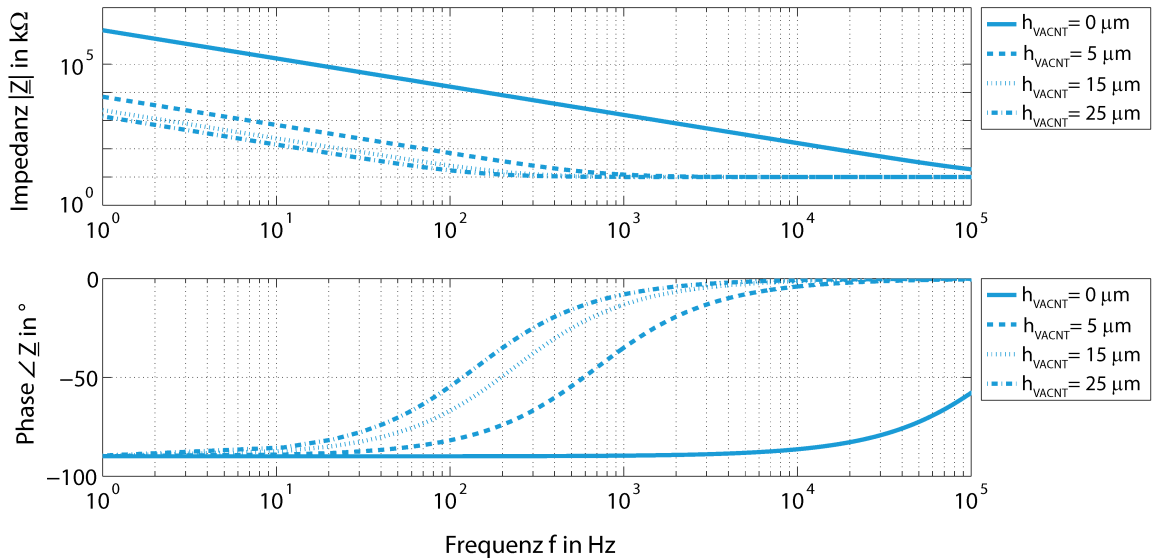
**Tabelle 5.5:** Betrag und Phase der Elektrodenimpedanz  $\underline{Z}_{el}$  bei einer Frequenz von  $f = 1 \text{ kHz}$  mit den Werten  $C_0 = 0,1 \text{ nF}$ ,  $R_{ms} = 10 \text{ k}\Omega$  und  $n = 1$  in Abhängigkeit von der Höhe  $h_{VACNT}$  der vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren.

$h_{VACNT}$	0 $\mu\text{m}$	0,1 $\mu\text{m}$	1 $\mu\text{m}$	2,5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$	10 $\mu\text{m}$	15 $\mu\text{m}$	25 $\mu\text{m}$
Impedanz $ \underline{Z}_{el} $ in $\text{k}\Omega$ bei $f = 1 \text{ kHz}$	1591,58	288,29	35,84	17,16	12,21	10,60	10,27	10,10
Phase $\angle \underline{Z}_{el}$ in $^\circ$ bei $f = 1 \text{ kHz}$	-89,64	-88,01	-73,80	-54,36	-35,01	-19,34	-13,18	-8,00

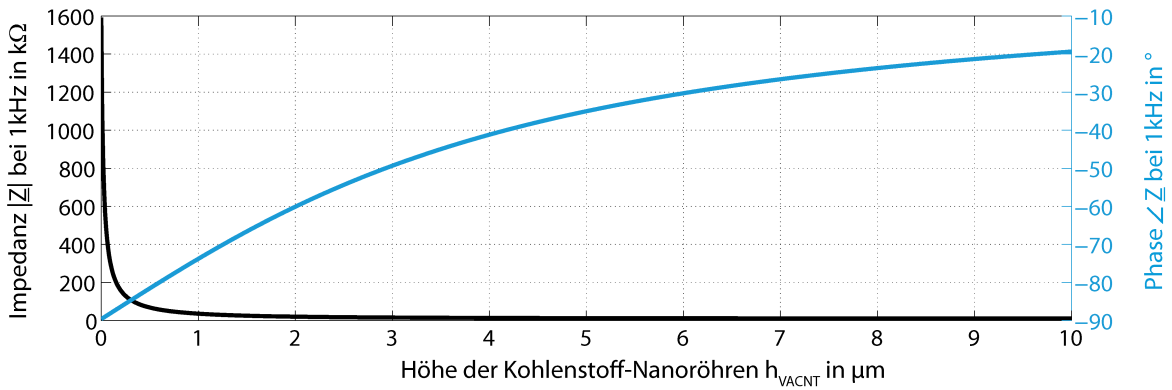
Die Impedanzspektren nach Betrag und Phase für Mikroelektroden mit vier verschiedenen Höhen der vertikalen Kohlenstoff-Nanoröhren sind in Abbildung 5.18 dargestellt. Mit größer werdender Höhe steigt die Kapazität  $C_{el}$  linear an und der Betrag der Elektrodenimpedanz nimmt ab. Der Anteil dieser Kapazität an der Gesamtimpedanz  $\underline{Z}_{el}$  wird schließlich bei immer größer werden-den Frequenzen vernachlässigbar klein und die Elektrodenimpedanz wird vom Widerstand  $R_{ms}$

bestimmt. Dieses Verhalten ist auch deutlich in der Phase zu erkennen. Bei einer planaren Elektrode, also bei einer Höhe von  $0\text{ }\mu\text{m}$ , dominiert die Kapazität  $C_{el}$  und die Phase beträgt bei  $f = 1\text{ kHz}$   $-90^\circ$ . Dieser Einfluss nimmt mit steigender Höhe ab und die Phasenverschiebung wird geringer.

Bereits sehr geringe Nanoröhrenlängen haben starke Effekte auf Betrag und Phase der Elektrodenimpedanz, wie es in Abbildung 5.19 für Höhen bis  $10\text{ }\mu\text{m}$  verdeutlicht ist. Ab einer Höhe von lediglich  $2,5\text{ }\mu\text{m}$  ändert sich der Betrag der Impedanz bei einer Frequenz  $f = 1\text{ kHz}$  nur noch minimal bis schließlich ab einer Höhe von  $10\text{ }\mu\text{m}$  fast ausschließlich der Widerstand  $R_{ms}$  die Gesamtimpedanz bestimmt.



**Abbildung 5.18:** Simulation der Impedanzcharakteristik einer Mikroelektrode mit vertikalen Kohlenstoff-Nanoröhren verschiedener Höhe  $h_{VACNT}$  nach Betrag und Phase. Bereits sehr kurze VACNTs haben deutliche Auswirkungen auf die Charakteristik der Mikroelektrode.



**Abbildung 5.19:** Simulation des Betrags der Impedanz  $|Z|$  in  $k\Omega$  und der Phase  $\angle Z$  in  $^\circ$  bei einer Frequenz  $f = 1\text{ kHz}$  in Abhängigkeit von der Höhe der Kohlenstoff-Nanoröhren  $h_{VACNT}$ . Das in Tabelle 5.5 zusammengefasste Verhalten von Betrag und Phase wird noch einmal verdeutlicht.

#### 5.4.2 Ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

Durch Integration von ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren auf Mikroelektroden kann die Vergrößerung der Oberfläche nach Gleichung 5.23 berechnet werden. Auch hier wird angenommen,

dass sowohl Innen- als auch Außenseite der Kohlenstoff-Nanoröhren benetzen und somit zur elektrochemischen Kopplung beitragen. Ist dies nicht gegeben, kann der Innendurchmesser auf 0 nm gesetzt und eine Kohlenstoff-Nanoröhre wie ein Kohlenstoff-Nanodraht behandelt werden.

$$A_{\text{win, CNT}} = \frac{n_{\text{CNT}} A_{\text{CNT}}}{A} + 1 \quad (5.23)$$

$$= \frac{n_{\text{CNT}} 2 \pi (r_{\text{out}} + r_{\text{in}}) l_{\text{CNT}}}{A} + 1$$

mit

$A$ = Geometrische Grundfläche	$[A] = \text{m}^2$
$A_{\text{CNT}}$ = Fläche einer Kohlenstoff-Nanoröhre	$[A_{\text{CNT}}] = \text{m}^2$
$n_{\text{CNT}}$ = Anzahl der CNTs	$[n_{\text{CNT}}] = 1$
$r_{\text{out}}$ = Außenradius	$[r_{\text{out}}] = \text{m}$
$r_{\text{in}}$ = Innenradius	$[r_{\text{in}}] = \text{m}$
$l_{\text{CNT}}$ = Länge der CNTs	$[l_{\text{CNT}}] = \text{m}$

Die Anzahl der Kohlenstoff-Nanoröhren in der Kavität kann über das jeweilige Volumen abgeschätzt werden. Da jedoch nicht das gesamte Volumen mit CNTs gefüllt ist, wird das Verhältnis noch mit einem Füllfaktor  $p_{\text{fill}}$  multipliziert, wodurch sich die Anzahl nach Gleichung 5.24 ergibt.

$$n_{\text{CNT}} = \frac{p_{\text{fill}} V_{\text{Kavität}}}{V_{\text{CNT}}} = \frac{p_{\text{fill}} A h_{\text{Iso}}}{\pi r_{\text{out}}^2 l_{\text{CNT}}} \quad (5.24)$$

mit

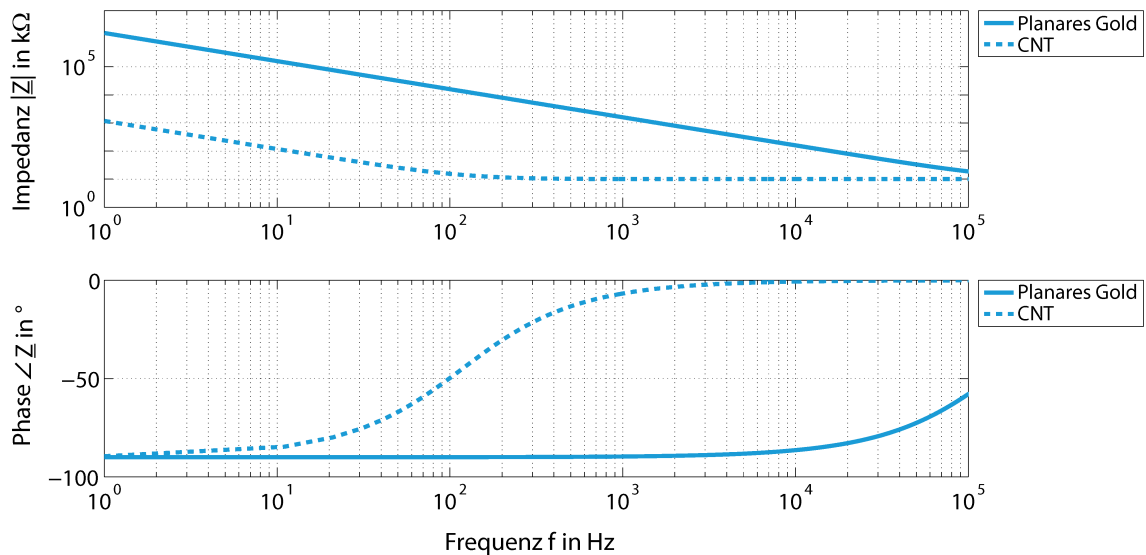
$p_{\text{fill}}$ = Volumenanteil, der mit CNTs gefüllt ist	$[p_{\text{fill}}] = 1$
$V_{\text{Kavität}}$ = Volumen der Elektrodenkavität	$[V_{\text{Kavität}}] = \text{m}^3$
$V_{\text{CNT}}$ = Volumen einer Kohlenstoff-Nanoröhre	$[V_{\text{CNT}}] = \text{m}^3$
$h_{\text{Iso}}$ = Dicke der Passivierungsschicht	$[h_{\text{Iso}}] = \text{m}$

Nach Einsetzen von Gleichung 5.24 in 5.23 ergibt sich schließlich Gleichung 5.25.

$$A_{\text{win, CNT}} = \frac{p_{\text{fill}} A h_{\text{Iso}} 2 \pi (r_{\text{out}} + r_{\text{in}}) l_{\text{CNT}}}{A \pi r_{\text{out}}^2 l_{\text{CNT}}} + 1 \quad (5.25)$$

$$= \frac{p_{\text{fill}} h_{\text{Iso}} 2 (r_{\text{out}} + r_{\text{in}})}{r_{\text{out}}^2} + 1$$

Bei einer Länge  $l_{\text{CNT}} = 1,5 \mu\text{m}$ , einem Außenradius  $r_{\text{out}} = 4,25 \text{ nm}$ , einem Innendurchmesser  $r_{\text{in}} = 3,1 \text{ nm}$  [800], einer Dicke der Isolationsschicht von  $h_{\text{Iso}} = 5 \mu\text{m}$  und unter der Annahme eines gefüllten Volumenanteils von  $p_{\text{fill}} = 1/3$  ergibt sich ein Vergrößerungsfaktor der Oberfläche  $A_{\text{win, CNT}}$  von 1357. Dies bedeutet, dass auch die Kapazität um diesen Faktor vergrößert wird und sich die Impedanzspektren ohne und mit Kohlenstoff-Nanoröhren wie in Abbildung 5.20 ergeben. Dabei werden wie bei vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren die Werte  $C_0 = 0,1 \text{ nF}$ ,  $R_{\text{ms}} = 10 \text{ k}\Omega$  und  $n = 1$  verwendet.



**Abbildung 5.20:** Simulation der Impedanzcharakteristik einer planaren Gold-Mikroelektrode und einer Goldelektrode mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren nach Betrag und Phase. Deutlich ist die Reduktion der Impedanz sowie die Veränderung der Phasenverschiebung durch eine Funktionalisierung der Elektrode mit CNTs zu erkennen.

### 5.4.3 Gold-Submikrodrähte

Ähnlich wie bei vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren ist auch für Gold-Submikrodrähte ein höhenabhängiges Impedanzverhalten zu erwarten. Die Oberflächenvergrößerung einer Elektrode mit Gold-Submikrodrähten ergibt sich nach Gleichung 5.26.

$$A_{\text{win,AuNW}} = h_{\text{AuNW}} 2 \pi r_{\text{AuNW}} \rho_{\text{AuNW}} + 1 \quad (5.26)$$

mit

$$\rho_{\text{AuNW}} = \text{Anzahl der Drähte pro Fläche} \quad [\rho_{\text{AuNW}}] = \text{m}^{-2}$$

$$h_{\text{AuNW}} = \text{Drahthöhe} \quad [h_{\text{AuNW}}] = \text{m}$$

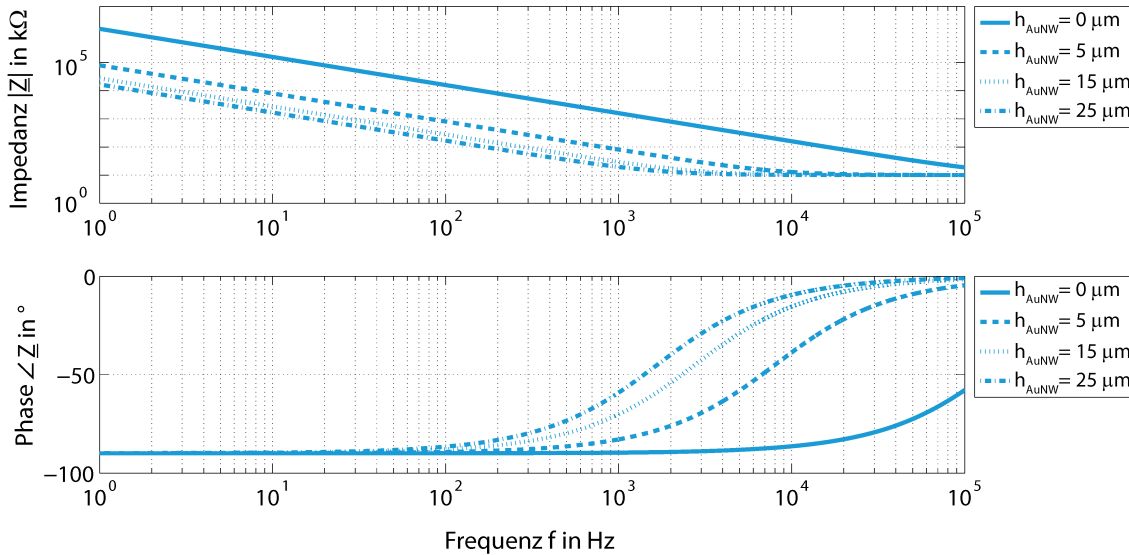
$$r_{\text{AuNW}} = \text{Drahtradius} \quad [r_{\text{AuNW}}] = \text{m}$$

Die in dieser Arbeit hergestellten Mikroelektroden und Gold-Submikrodrähte weisen folgende Dimensionen auf:  $\rho_{\text{AuNW}} = 6 \mu\text{m}^{-2}$  sowie  $r_{\text{AuNW}} = 100 \text{ nm}$  und es ergibt sich eine von der Höhe  $h_{\text{AuNW}}$  (in  $\mu\text{m}$ ) abhängige vergrößerte Kapazität nach  $C = (3,77 h_{\text{AuNW}}/\mu\text{m} + 1) C_0$ . Das Impedanzverhalten nach Betrag und Phase für Mikroelektroden mit verschiedenen hohen Gold-Submikrodrähten mit  $C_0 = 0,1 \text{ nF}$ ,  $R_{\text{ms}} = 10 \text{ k}\Omega$  und  $n = 1$  [363, 799] ist in Tabelle 5.6 zusammengefasst.

**Tabelle 5.6:** Betrag und Phase von  $Z_{\text{el}}$  bei einer Frequenz von  $f = 1 \text{ kHz}$  in Abhängigkeit der Höhe  $h_{\text{AuNW}}$  der Gold-Submikrodrähte. Durch die geringe Dichte der Nanostrukturen im Vergleich zu VACNTs müssen Gold-Submikrodrähte höher sein, um die selben Effekte auf die Elektrodenimpedanz zu erzielen (vgl. Tabelle 5.5).

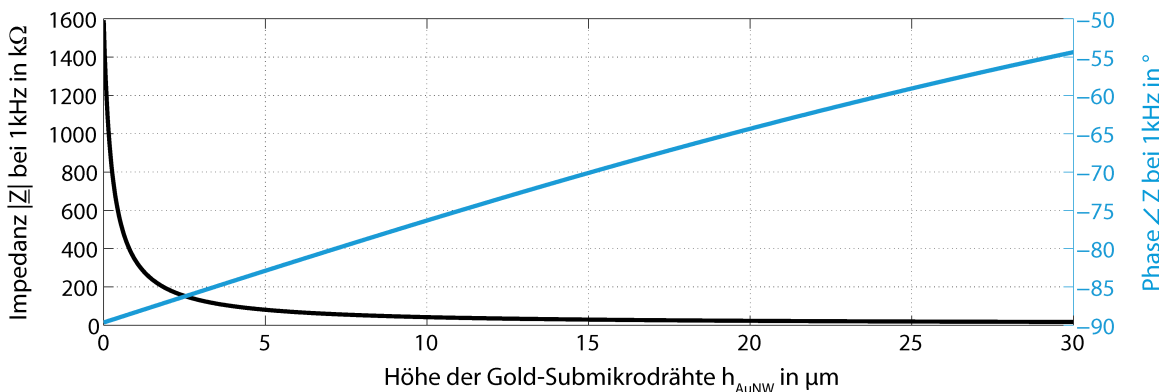
$h_{\text{AuNW}}$	0 $\mu\text{m}$	1 $\mu\text{m}$	2,5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$	10 $\mu\text{m}$	15 $\mu\text{m}$	25 $\mu\text{m}$	50 $\mu\text{m}$
Impedanz $ Z_{\text{el}} $ in $\text{k}\Omega$ bei $f = 1 \text{ kHz}$	1591,58	333,81	152,99	80,80	42,32	29,41	19,47	13,06
Phase $\angle Z_{\text{el}}$ in $^\circ$ bei $f = 1 \text{ kHz}$	-89,64	-88,28	-86,25	-82,89	-76,33	-70,12	-59,10	-40,03

Die Impedanzspektren nach Betrag und Phase für Mikroelektroden mit vier verschiedenen Höhen der Gold-Submikrodrähte sind in Abbildung 5.21 dargestellt. Mit größer werdender Höhe steigt die Kapazität  $C_{el}$  linear an und der Betrag der Elektrodenimpedanz nimmt ab. Der Anteil dieser Kapazität an der Gesamtimpedanz wird schließlich bei immer größer werdenden Frequenzen vernachlässigbar klein und die Elektrodenimpedanz wird vom Widerstand  $R_{ms}$  bestimmt. Zwar sinkt der Betrag der Phase von einem Anfangswert einer planaren Elektrode, also bei einer Höhe von  $0\text{ }\mu\text{m}$ , von nahezu  $90^\circ$  auf  $40^\circ$  bei einer Submikrodrahthöhe von  $50\text{ }\mu\text{m}$ , doch ist die Reduktion im Vergleich zu geordneten Kohlenstoff-Nanoröhren nicht so groß.



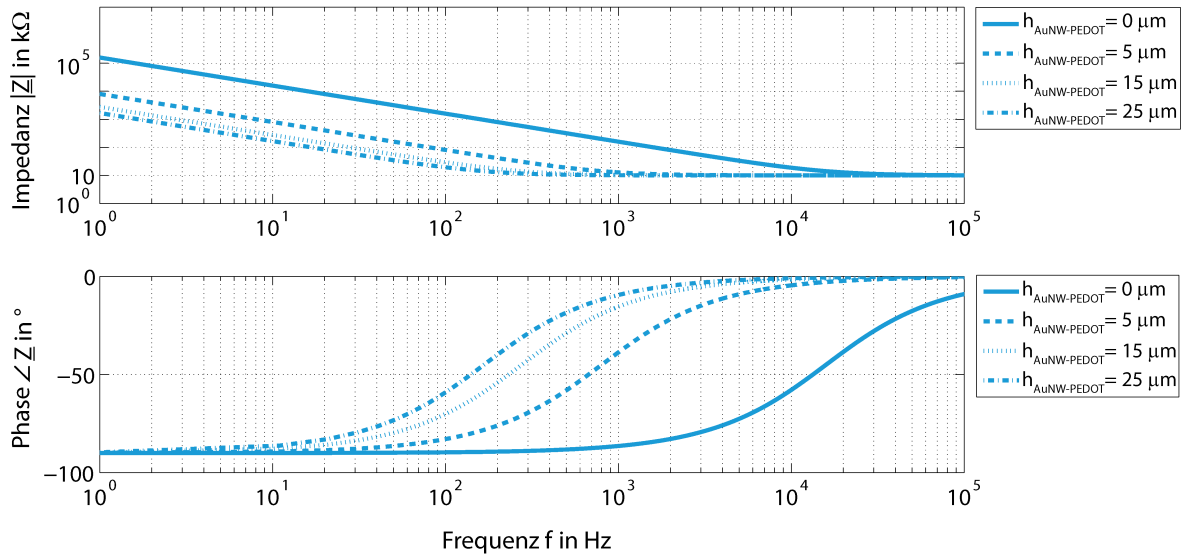
**Abbildung 5.21:** Simulation der Impedanzcharakteristik einer Mikroelektrode mit Gold-Submikrodrähten verschiedener Höhe  $h_{AuNW}$  nach Betrag und Phase. Auch hier haben bereits sehr kurze Nanostrukturen deutliche Auswirkungen auf die Charakteristik der Mikroelektrode.

In Abbildung 5.22 ist das höhenabhängige Verhalten des Betrags und der Phase der Impedanz bei einer Frequenz von  $f = 1\text{ kHz}$  noch einmal verdeutlicht. Ab einer Höhe der Gold-Submikrodrähte von  $h_{AuNW} = 15\text{ }\mu\text{m}$  ändert sich zwar noch die Phase, der Betrag der Impedanz  $|Z|$  jedoch nur noch geringfügig. Ab dieser Höhe wird die Impedanz der Elektrode vom Widerstand  $R_{ms}$  dominiert und der Anteil der Kapazität  $C_{el}$  ist vernachlässigbar gering.



**Abbildung 5.22:** Simulation des Betrags der Impedanz  $|Z|$  in  $k\Omega$  und der Phase  $\angle Z$  in  $^\circ$  bei einer Frequenz von  $f = 1\text{ kHz}$  in Abhängigkeit von der Höhe der Gold-Submikrodrähte  $h_{AuNW}$ . Das in Tabelle 5.6 zusammengefasste Verhalten von Betrag und Phase wird noch einmal verdeutlicht.

Eine Beschichtung der Elektroden mit PEDOT:PSS erhöht die Kapazität um mindestens eine Größenordnung [389, 801, 802]. Die von der Höhe  $h_{\text{AuNW-PEDOT}}$  (in  $\mu\text{m}$ ) der PEDOT-beschichteten Gold-Submikrodrähte abhängige Kapazität kann daher wie bei unbeschichteten Submikrodrähten nach  $C = (3,77 h_{\text{AuNW-PEDOT}}/\mu\text{m} + 1) C_{\text{OP}}$ , jedoch mit einer höheren Grundkapazität  $C_{\text{OP}} = 10 C_0$ , berechnet werden. Das Impedanzverhalten von PEDOT-beschichteten Mikroelektroden mit verschieden hohen Gold-Submikrodrähten ist in Abbildung 5.23 dargestellt.



**Abbildung 5.23:** Simulation der Impedanzcharakteristik einer Mikroelektrode mit Gold-Submikrodrähten nach Betrag und Phase. Im Vergleich zu unbeschichteten Drähten (vgl. Abb. 5.21 und Tabelle 5.6) resultiert eine PEDOT-Beschichtung der Mikroelektroden zu einer deutlich reduzierten Impedanz  $Z$  sowie einer Verschiebung der Frequenz, ab der die Phase von  $\angle Z = -90^\circ$  abnimmt in den niederfrequenten Bereich. Die Gesamtimpedanz wird im Vergleich zu unbeschichteten Gold-Submikrodrähten bereits bei geringeren Frequenzen vom Widerstand  $R_{\text{ms}}$  bestimmt.

Bereits planare Elektroden mit  $h_{\text{AuNW-PEDOT}} = 0 \mu\text{m}$  weisen durch eine PEDOT-Beschichtung eine deutlich geringere Impedanz auf und die Frequenz, ab der die Phase von  $\angle Z = -90^\circ$  abnimmt, wird in den niederfrequenten Bereich verschoben (vgl. Abb. 5.21). Durch Nanodrähte verschiedener Höhe wird dieser Effekt in Folge einer vergrößerten Oberfläche weiter verstärkt. Wie in Tabelle 5.7 zusammengefasst, wird die Gesamtimpedanz bei einer Frequenz von  $f = 1 \text{ kHz}$  hier bereits ab einer Drahthöhe von ca.  $h_{\text{AuNW-PEDOT}} = 5 \mu\text{m}$  vom Widerstand dominiert.

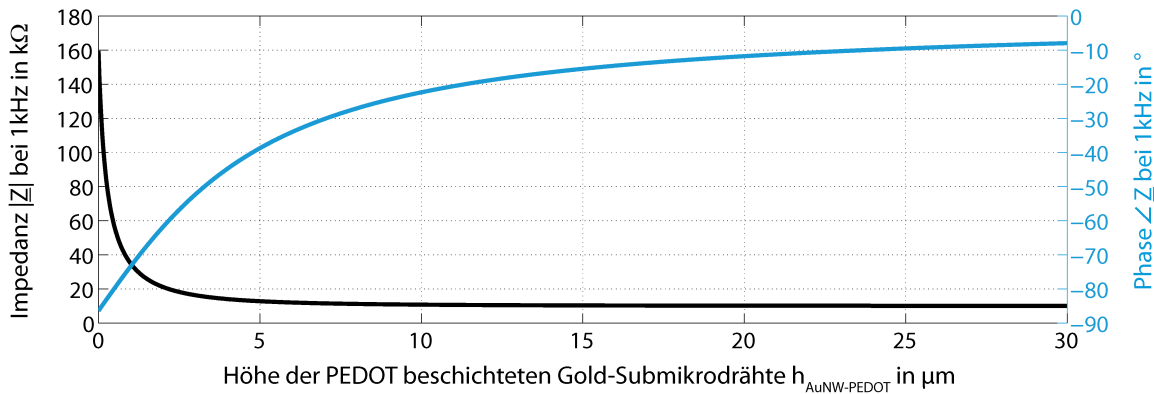
**Tabelle 5.7:** Betrag und Phase von  $Z_{\text{el}}$  bei  $f = 1 \text{ kHz}$  in Abhängigkeit der Höhe der mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähte  $h_{\text{AuNW-PEDOT}}$ . Bereits ab einer Höhe von  $h_{\text{AuNW-PEDOT}} = 5 \mu\text{m}$  kann bei einer Frequenz von  $f = 1 \text{ kHz}$  der Impedanzanteil der Kapazität vernachlässigt werden und die Elektrodenimpedanz wird maßgeblich vom Widerstand  $R_{\text{ms}}$  bestimmt.

$h_{\text{AuNW-PEDOT}}$	0 $\mu\text{m}$	1 $\mu\text{m}$	2,5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$	10 $\mu\text{m}$	15 $\mu\text{m}$	25 $\mu\text{m}$	50 $\mu\text{m}$
Impedanz $ Z_{\text{el}} $ in $k\Omega$ bei $f = 1 \text{ kHz}$	159,47	34,83	18,25	12,81	10,81	10,38	10,14	10,04
Phase $\angle Z_{\text{el}}$ in $^\circ$ bei $f = 1 \text{ kHz}$	-86,40	-73,32	-56,77	-38,72	-22,36	-15,46	-9,49	-4,80

Zur weiteren Verdeutlichung sind in Abbildung 5.24 der Betrag der Impedanz  $|Z|$  und die Phase  $\angle Z$  bei einer Frequenz von  $f = 1 \text{ kHz}$  über die Höhe  $h_{\text{AuNW-PEDOT}}$  der Gold-Drähte aufgetragen.



Die Impedanzeigenschaften können direkt mit denen von unbeschichteten Gold-Submikrodrähten (Abb. 5.22) verglichen werden. Der Betrag der Impedanz  $|\underline{Z}|$  zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf, jedoch mit um einen Faktor von etwa 10 reduzierten Werten. Die Phase  $\angle \underline{Z}$  zeigt jedoch einen stark unterschiedlichen Verlauf. Die bereits bei niedrigen Draht Höhen einsetzende Dominanz des ohmschen Widerstands führt dazu, dass die Phasenverschiebung ebenfalls bereits bei niedrigen Höhen  $h_{\text{AuNW-PEDOT}}$  gegen einen Wert  $\angle \underline{Z} = 0^\circ$  strebt. Dieses Verhalten der Phase ist zwar auch bei unbeschichteten Submikrodrähten zu erwarten, jedoch erst bei sehr viel höheren Drähten.



**Abbildung 5.24:** Simulation des Betrags der Impedanz  $|\underline{Z}|$  in  $\text{k}\Omega$  und der Phase  $\angle \underline{Z}$  in  $^\circ$  bei einer Frequenz von  $f = 1 \text{ kHz}$  in Abhängigkeit von der Höhe der Gold-Submikrodrähte  $h_{\text{AuNW-PEDOT}}$ . Das in Tabelle 5.7 zusammengefasste Verhalten von Betrag und Phase wird noch einmal verdeutlicht. Offensichtlich führt eine Beschichtung mit PEDOT:PSS bereits bei kurzen Nanodrähten zu sehr niedrigen Impedanzen  $Z$  und Phasenverschiebungen  $\angle \underline{Z}$ .

Zusammenfassend sind in Tabelle 5.8 noch einmal die zu erwartenden Impedanzen  $|\underline{Z}_{\text{el}}|$  der Mikroelektroden mit verschiedenen integrierten Nano- bzw. Submikrostrukturen mit hohem Aspektverhältnis gegenübergestellt. Da die Phase nur eine untergeordnete Rolle spielt wird diese bei der Zusammenfassung nicht berücksichtigt. Die Integration der Strukturen führt in allen Fällen zu einer deutlichen Reduktion der Impedanz. Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren reduzieren die Elektrodenimpedanz bereits bei sehr geringen Höhen, Gold-Submikrodrähte müssen für ähnliche Effekte deutlich höher sein. Durch eine Beschichtung der Gold-Drähte mit PEDOT kann die Impedanz jedoch noch einmal deutlich reduziert werden. Auch die Integration von ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren führt zu einer sehr geringen Elektrodenimpedanz.

**Tabelle 5.8:** Betrag der Elektrodenimpedanz  $Z_{\text{el}}$  bei  $f = 1 \text{ kHz}$  in Abhängigkeit der Höhe der verschiedenen Nano- bzw. Submikrostrukturen. Die Phase wird in dieser Gegenüberstellung nicht noch einmal aufgeführt.

Höhe der Strukturen	0 $\mu\text{m}$	1 $\mu\text{m}$	2,5 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$	10 $\mu\text{m}$	15 $\mu\text{m}$	25 $\mu\text{m}$
Impedanz $ \underline{Z}_{\text{el}} $ mit VACNTs bei $f = 1 \text{ kHz}$ in $\text{k}\Omega$	1591,58	35,84	17,16	12,21	10,60	10,27	10,10
Impedanz $ \underline{Z}_{\text{el}} $ mit CNTs bei $f = 1 \text{ kHz}$ in $\text{k}\Omega$	10,07	-	-	-	-	-	-
Impedanz $ \underline{Z}_{\text{el}} $ mit AuNWs bei $f = 1 \text{ kHz}$ in $\text{k}\Omega$	1591,58	333,81	152,99	80,80	42,32	29,41	19,47
Impedanz $ \underline{Z}_{\text{el}} $ mit AuNWs/PEDOT bei $f = 1 \text{ kHz}$ in $\text{k}\Omega$	159,47	34,83	18,25	12,81	10,81	10,38	10,14

---

## 6 Fertigung von Mikroelektrodenarrays (MEAs)

---

In den folgenden Abschnitten werden die Fertigungsprozesse für die konzipierten Mikroelektrodenarrays mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren, ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren und Gold-Submikrodrähten detailliert vorgestellt. Darüber hinaus wird auch die Beschichtung von Gold-Submikrodrähten mit dem leitfähigen Polymer PEDOT:PSS mittels Elektropolymerisation beschrieben. Hierbei werden bei allen vorgestellten Verfahren zuerst die Mikrostrukturen hergestellt und anschließend die Nano- bzw. Submikrostrukturen in das Mikrosystem integriert. Die technologischen Rahmenbedingungen, wie beispielsweise die verwendeten Geräte, werden in Anhang D aufgeführt.

---

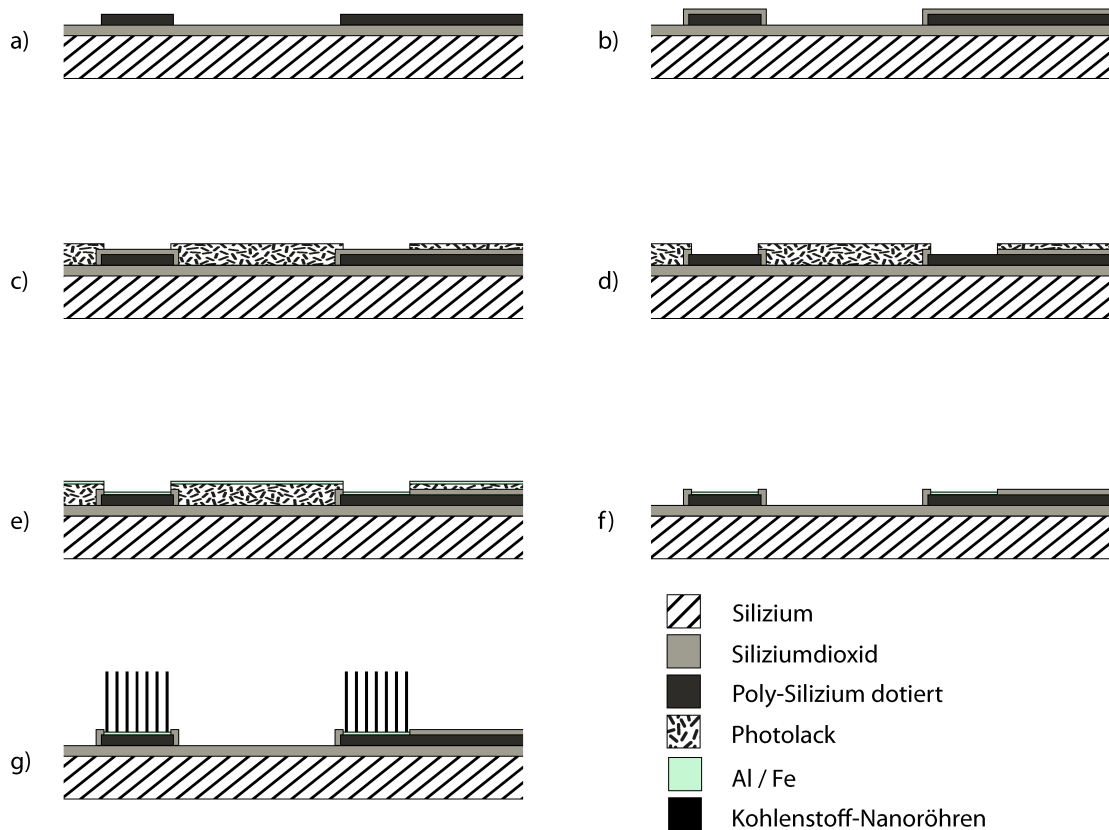
### 6.1 MEA - Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

---

Aufgrund der hohen Prozesstemperaturen von etwa 800°C, die bei der CNT-Synthese auftreten, müssen hochtemperaturstabile Materialien mit möglichst ähnlichen Ausdehnungskoeffizienten eingesetzt werden. Dies erst ermöglicht eine erfolgreiche Herstellung durch Vermeidung von Schmelzen bzw. thermischen Spannungen zwischen den Materialien. Als Substrat kommt daher Silizium zum Einsatz, auf das durch thermische Oxidation eine dünne Schicht Siliziumdioxid ( $173,8 \pm 0,6 \text{ nm}$ ) als elektrische Isolation des Substrates abgeschieden wird. Auf das Oxid wird anschließend durch chemische Gasphasenabscheidung Poly-Silizium ( $500 \pm 10 \text{ nm}$ ) abgeschieden, das über Phosphordotierung mittels  $\text{POCl}_3$  auf einen Schichtwiderstand von  $12,7 \pm 1 \Omega$  dotiert wird. Diese Prozessschritte werden am Fraunhofer-Institut für Photonische Mikrosysteme in Dresden durchgeführt [323]. Die weitere Prozessabfolge wird im Folgenden für einen Überblick kurz beschrieben und ist in Abbildung 6.1 zusammengefasst. Im Detail werden die Prozessschritte in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Mikroelektroden aus hochdotiertem Poly-Silizium werden durch Trockenätzen auf dem Si/SiO<sub>2</sub>-Substrat strukturiert (Abb. 6.1a, Abschnitt 6.1.1). Um für die spätere Anwendung im Elektrolyten die elektrochemische Kopplung auf die Mikroelektroden zu beschränken, müssen die Leiterbahnen elektrisch isoliert werden. Das geschieht in diesem Fertigungsverfahren durch eine Oxidschicht, die durch thermische Oxidation hergestellt wird (vgl. Abschnitt 6.1.2). Obwohl die Schichtdicke bei trockener, thermischer Oxidation lediglich etwa 100 nm beträgt, ist diese Schichtqualität der Qualität von bis zu 500 nm dickem aufgesputterten Siliziumdioxid deutlich überlegen (vgl. Abschnitt 7.1). Mögliche Gaseinschlüsse, die während des Sputterprozesses entstehen sowie die für das Sputtern typische relativ mäßige Kantenbedeckung führen zu einer schlechten Isolation, die selbst durch eine Erhöhung der Schichtdicke nicht kompensiert werden kann. Durch thermische Oxidation des dotierten Poly-Siliziums hingegen ist eine gleichmäßige Kantenbedeckung über das gesamte Elektrodenarray sowie eine enge Packungsdichte der Schichtatome ohne Luftporen gewährleistet (Abb. 6.1b). Elektroden und seitliche Kontaktfelder, auch Kontakt- oder Bondpads genannt, werden durch Photolithographie und anschließendes Nassätzen in gepufferter Flusssäure (engl. *buffered hydrofluoric acid*, BHF) strukturiert (Abb. 6.1c-d, Abschnitt 6.1.2). Für die Synthese von Kohlenstoff-Nanoröhren muss Aluminium als Diffusionsbarriere und Eisen als Katalysator selektiv an den Stellen abgeschieden werden, an denen Nanoröhren entstehen sollen. Um auf einen weiteren Lithographieprozess mit der damit einhergehenden Ungenauigkeit bei der Justage zu verzichten, wird die Ätzmaskierung, die zum Ätzen in BHF eingesetzt wird, im folgenden Prozessschritt auch als Lift-off-Maskierung verwendet. Das Abscheiden der dünnen Metallschichten auf den Bondpads wird durch die Verwendung einer Schattenmaske verhindert, welche die Kanten der

Chips bedeckt (Abb. 6.1e, Abschnitt 6.1.3). Nach Entfernen des Photoresists mit dem Katalysator (Abb. 6.1f) werden vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren in einem CVD-Prozess selektiv auf den Elektroden hergestellt (Abb. 6.1g).



**Abbildung 6.1:** Schematische Darstellung des Fertigungsprozesses eines Mikroelektrodenarrays mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. a) Strukturierung der Poly-Silizium-Mikroelektroden und Leiterbahnen auf einem Silizium/Siliziumdioxid-Substrat. b) Aufbringen der elektrischen Isolation durch thermische Oxidation. c) Photolithographische Strukturierung eines Photolacks und d) nasschemisches Ätzen der Isolationsschicht an den Mikroelektroden und Kontaktflächen. e) Aufbringen der Katalysatoren Aluminium und Eisen selektiv auf die Elektroden. f) Nach Entfernen des Photolacks werden g) vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren in einem CVD-Prozess hergestellt.

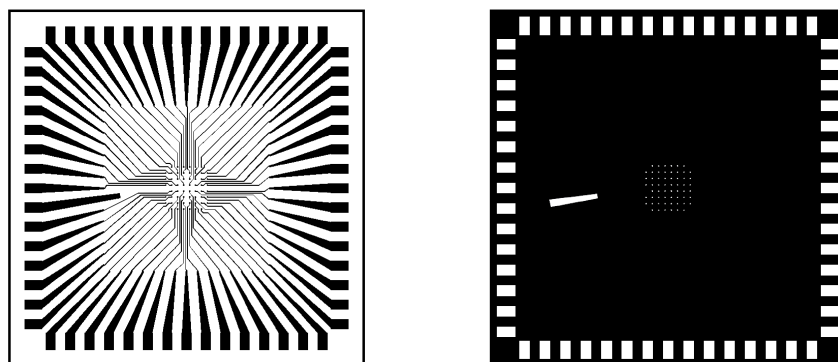
### 6.1.1 Strukturierung der Poly-Silizium-Mikroelektrodenarrays

Die Strukturierung der Mikroelektroden und Leiterbahnen erfolgt mittels reaktivem Ionenätzen. Nach Sägen der 150 mm Siliziumscheiben in einzelne Chips mit den Abmessungen 14 mm x 14 mm werden die Mikroelektroden, Leiterbahnen und Kontaktflächen photolithographisch (Positivresist, AZ MiR 701, MicroChemicals GmbH, Ulm) und mit anschließendem reaktivem Ionenätzen in  $\text{SF}_6/\text{O}_2$  strukturiert (Abb. 6.1a). Dabei reduziert der Sauerstoffanteil zwar die Ätzrate in geringem Maße, erhöht aber die Anisotropie des Prozesses [803, 804]. Mit diesem Ätzgasgemisch entstehen steile Flanken und der Ätzprozess wird selektiv an der unter dem Poly-Silizium befindlichen Siliziumdioxidschicht gestoppt. Nach dem Ätzvorgang wird der Photolack mit einem Remover (AZ 100 Remover, MicroChemicals GmbH) entfernt und die Elektrodenarrays gründlich mit Aceton, Isopropanol und Reinstwasser gereinigt. In Tabelle 6.1 sind die verwendeten Prozessparameter der Strukturierung von Poly-Silizium-Mikroelektrodenarrays detailliert zusammengefasst.

**Tabelle 6.1:** Parameter zur Strukturierung von Poly-Silizium-Mikroelektrodenarrays durch Photolithographie und Trockenätzen in  $\text{SF}_6/\text{O}_2$  auf 14 mm x 14 mm-Einzelchips.

Schritt	Parameter
	Abkürzungen: SC = Spin Coating, SB = Soft Bake, Exp = Exposure, Dev = Development, Rem = Removal
Photoresist strukturieren (Positivresist, AZ MiR 701, MicroChemicals GmbH)	Lackdicke: 1 $\mu\text{m}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• SC: 45 s bei 3000 U/min</li> <li>• SB: 1 min bei 100°C</li> <li>• Exp: 225 <math>\text{mJ}/\text{cm}^2</math> bei i-line, gemessen mit Photometer Kloe UV-Kub, Dosis auf Waferoberfläche unter Berücksichtigung der Maskentransmission</li> <li>• Dev: 1 min AZ Developer 1:1 verdünnt in Reinstwasser (MicroChemicals GmbH) geschwenkt in Petrischale</li> </ul>
Reaktives Ionenätzen von Poly-Silizium (Femto RIE, Diener electronic, Ebhausen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,25 mbar</li> <li>• 65% <math>\text{SF}_6</math>, 35% <math>\text{O}_2</math></li> <li>• 7 min bei 50 W und 40 kHz</li> </ul>
Photoresist entfernen (AZ MiR 701)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rem: 3-6 min AZ 100 REM (MicroChemicals GmbH)</li> <li>• Spülen: Aceton, Isopropanol und anschließend Reinstwasser</li> </ul>

Die für die Strukturierung der Elektroden verwendete Photomaske in Einzelchipfertigung ist in Abbildung 6.2 links dargestellt. Die Elektroden besitzen einen Durchmesser von 36  $\mu\text{m}$  und einen Abstand Mittelpunkt-zu-Mittelpunkt von 200  $\mu\text{m}$ . Die Leiterbahnen haben im Zentrum eine Breite von 10  $\mu\text{m}$  und weiten sich zum Rand hin auf eine Breite von 300  $\mu\text{m}$  auf. Die Bondpads haben eine Größe von 320  $\mu\text{m}$  x 570  $\mu\text{m}$ . Wie deutlich in Abbildung 6.2 zu erkennen ist, wird eine der Elektroden (links) mit einer Fläche von 0,267  $\text{mm}^2$  deutlich größer strukturiert als die übrigen 59 und dient später als Referenzelektrode, mit der das Zellkulturmedium mit dem Erdpotential verbunden werden kann. Diese Elektrode befindet sich in der ersten Spalte, fünfte Reihe und wird nach einer üblichen Konvention nach den Indizes von Spalte und Reihe als Elektrode 15 bezeichnet.



**Abbildung 6.2:** Maskenlayout für MEAs mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. Weiß ist transparent, schwarz Chrom. Links ist die Maske für das Trockenätzen von Poly-Silizium dargestellt. Die Leiterbahnen haben im Zentrum eine Breite von 10  $\mu\text{m}$ , die Elektroden einen Durchmesser von 36  $\mu\text{m}$ . Rechts ist die Photomaske für das Öffnen der Isolationsschicht an den Elektroden und den seitlichen Kontaktflächen dargestellt (vgl. Abschnitt 6.1.2). Die Elektroden besitzen einen Durchmesser von 30  $\mu\text{m}$ , die Kontaktflächen eine Größe von 300  $\mu\text{m}$  x 550  $\mu\text{m}$ . Deutlich ist die große integrierte Referenzelektrode mit einer Fläche von 0,267  $\text{mm}^2$  auf beiden Masken zu erkennen.

## 6.1.2 Elektrische Isolation der Leiterbahnen

Als elektrische Isolation der Leiterbahnen wird, wie in Tabelle 6.2 zusammengefasst, eine Oxidschicht abgeschieden und anschließend strukturiert. Diese 90 - 100 nm dicke Schicht Siliziumdioxid wird auf dem gesamten Chip durch thermische Oxidation hergestellt (Abb. 6.1b). Die zu öffnenden Flächen an Elektroden und Kontaktflächen werden wieder photolithographisch strukturiert (Abb. 6.1c). Da die Lackhaftung auf  $\text{SiO}_2$  für ein Ätzen in Flusssäure kritisch ist, wird auf den Chip zuerst ein Haftvermittler aufgebracht, um ein späteres Unterätzen oder Ablösen des Photolacks zu vermeiden. Nach Reinigen mit Aceton und Isopropanol werden auf der Oberfläche haftende Wassermoleküle durch thermische Dehydrierung entfernt. Anschließend wird der Haftvermittler (TI Prime, MicroChemicals GmbH) aufgeschleudert und thermisch aktiviert. Erst nach dieser Vorbereitung des Substrats wird der Photolack (Positivresist, ma-P 1215, micro resist technology GmbH, Berlin) appliziert. Nach Belichtung, Entwicklung und gründlichem Spülen entfernt ein kurzes Sauerstoffplasma, auch Sauerstoffdip genannt, mögliche Lack- oder Haftvermittlerreste. Die verwendete gepufferte Flusssäure greift mögliche Photolackreste kaum an, weshalb dieser Prozessschritt für ein homogenes Ätzergebnis unumgänglich ist. Selbst sehr dünne Lackschichten maskieren das Substrat und führen zu einem inhomogenen Ergebnis. Das hier verwendete Sauerstoffplasma entfernt etwa 100 nm Photolack, was bei der Gesamtschichtdicke von ca.  $1,5\text{ }\mu\text{m}$  unkritisch ist. Die für die Strukturierung der Isolationsschicht verwendete Photomaske ist in Abbildung 6.2 rechts dargestellt. Die Elektroden besitzen einen Durchmesser von  $30\text{ }\mu\text{m}$ , die Kontaktflächen eine Größe von  $300\text{ }\mu\text{m} \times 550\text{ }\mu\text{m}$ . Die Isolationsschicht aus Siliziumdioxid wird anschließend in gepufferter Flusssäure (BHF, MicroChemicals GmbH) bei Raumtemperatur geätzt (Abb. 6.1d).

**Tabelle 6.2:** Parameter zum Öffnen der  $\text{SiO}_2$ -Isolationsschicht durch Photolithographie und nasschemisches Ätzen in gepufferter Flusssäure auf  $14\text{ mm} \times 14\text{ mm}$ -Einzelchips.

Schritt	Parameter Abkürzungen: SC = Spin Coating, SB = Soft Bake, Exp = Exposure, Dev = Development, RT = Raumtemperatur
Oxidieren (Carbolite Neuhausen, GHC 12/750)	<ul style="list-style-type: none"> <li>60 min bei <math>1050^\circ\text{C}</math></li> <li>Gasstrom <math>\text{O}_2</math>: 10 l/min</li> </ul>
Dehydrieren	2 min bei $120^\circ\text{C}$
Haftvermittler applizieren (TI Prime, MicroChemicals GmbH)	Dicke: Monolage <ul style="list-style-type: none"> <li>SC: 30 s bei 3000 U/min</li> <li>SB: 2 min bei <math>120^\circ\text{C}</math></li> </ul>
Photoresist strukturieren (Positivresist, ma-P 1215, micro resist technology GmbH, Berlin)	Lackdicke: $1,5\text{ }\mu\text{m}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>SC: 30 s bei 1500 U/min</li> <li>SB: 2 min bei <math>100^\circ\text{C}</math></li> <li>Exp: <math>50\text{ mJ/cm}^2</math> bei Breitband (ghi), gemessen mit Photometer ILT1400 und Detektor XRL140A, gemittelt über 5 Messpunkte, Dosis auf Waferoberfläche unter Berücksichtigung der Maskentransmission</li> <li>Dev: 3 min maD 331 (micro resist technology GmbH) geschwenkt in Petrischale</li> </ul>
Reaktives Ionenätzen (Femto RIE, Diener electronic, Ebhausen)	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>0,25\text{ mbar}</math></li> <li><math>100\%\text{ O}_2</math></li> <li>3 min bei 90 W und 40 kHz</li> </ul>
$\text{SiO}_2$ nasschemisch ätzen (BHF 7-1, 87,5% Ammoniumfluorid, 12,5% Flusssäure, MicroChemicals GmbH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 min bei RT</li> <li>Spülen: Reinstwasser</li> </ul>

Nach Öffnen der Oxidschicht an den definierten Stellen werden die Mikroelektrodenarrays gründlich in DI-Wasser gespült. Der Lack wird aber noch nicht entfernt, da er im nächsten Prozessschritt als Lift-off-Maskierung für die Katalysatoren verwendet wird, die für die CNT-Synthese notwendig sind (Abb. 6.1e).

### 6.1.3 Synthese vertikal angeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren

Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren werden mittels Wasser unterstützten CVD-Prozess auf Katalysatorpartikeln synthetisiert. Um ein späteres Wachstum der Kohlenstoff-Nanoröhren auf den Kontaktflächen zu vermeiden, werden die Randbereiche des Chips durch eine Glas-Schattenmaske bedeckt. Dadurch ist gewährleistet, dass die Katalysatoren Aluminium (10 - 12 nm) und Eisen (1 - 1,4 nm) während des Elektronenstrahl-Verdampfens lediglich im Zentrum abgeschieden werden (PD 1000, Leybold-Heraeus). Erst nach Abscheiden dieser Metallschichten wird der Photolack in Aceton unter Ultraschalleinwirkung entfernt (Abb. 6.1f), wodurch sich die Katalysatoren nun lediglich auf den Mikroelektroden befinden. Nach erneutem Spülen und Trocknen wird der MEA-Chip für die CNT-Synthese direkt in einen Dreizonen-CVD-Ofen transferiert und dort unter Argonatmosphäre (600 sccm) auf 780 °C erhitzt.

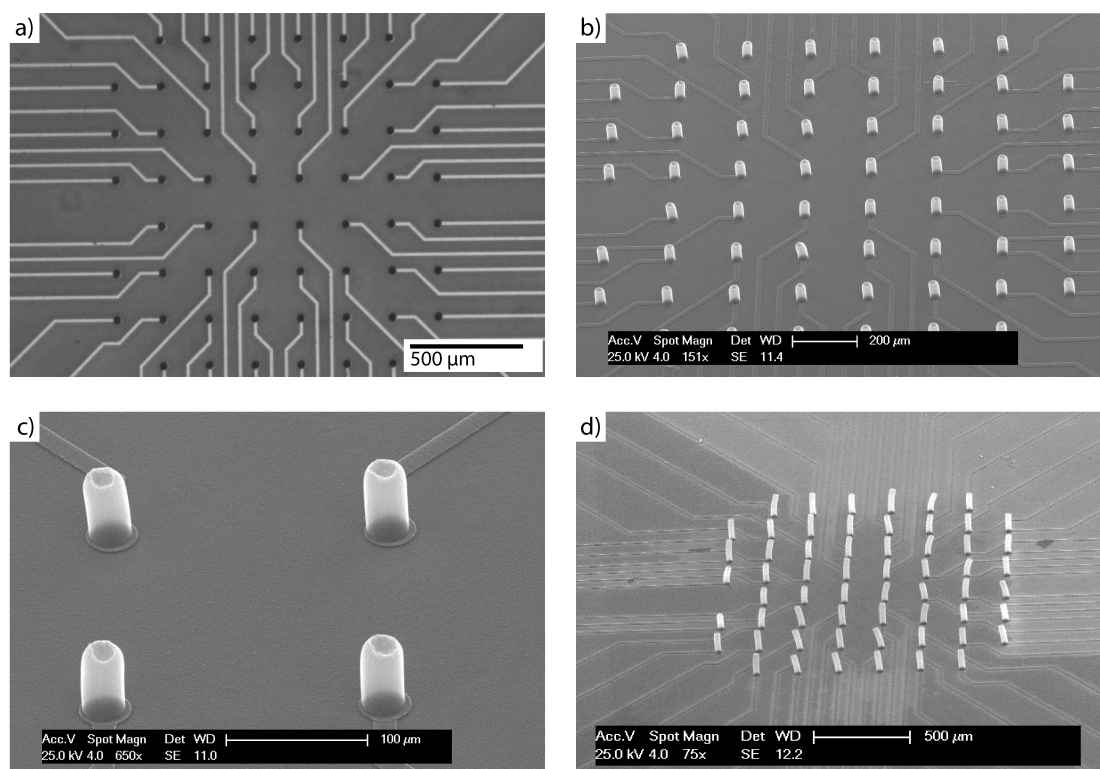
Die Synthese der vertikalen Kohlenstoff-Nanoröhren erfolgt am Eduard-Zintl-Institut für Anorganische und Physikalische Chemie in einer Quarzröhre mit Innendurchmesser 29 mm und Außendurchmesser 31 mm. Die dünnen Metallschichten dienen hierbei dem eigentlichen Wachstum als Katalysatoren sowie als Diffusionsbarriere. Nach Erreichen der Solltemperatur nach etwa 20 min strömen Ethylen (75 sccm), Wasserstoff (200 sccm) und Argon (600 sccm) durch die Prozesskammer. Zusätzlich wird die Atmosphäre mit Wasser (200 ppm) angereichert, indem Argon durch ein Wasserreservoir in den Ofen strömt. Das Wasser entfernt amorphen Kohlenstoff von den Katalysatorpartikeln und ermöglicht damit das Wachstum von sehr hohen Kohlenstoff-Nanoröhren. Mit dieser Synthesevorschrift entstehen selektiv auf den Elektroden vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren (Abb. 6.1g) mit einer Wachstumsrate von bis zu 50 µm/min. Die meisten Kohlenstoff-Nanoröhren besitzen zwei Wände und haben einen mittleren Durchmesser von 4 - 6 nm.

**Tabelle 6.3:** Parameter zur Synthese von Mikrostrukturen aus vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren auf 14 mm x 14 mm-Einzelchips.

Schritt	Parameter Abkürzungen: Rem = Removal
Aufbringen der Katalysatoren (Elektronenstrahl-Verdampfen, PD 1000, Leybold-Heraeus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdecken der Bondpads mittels Schattenmaske aus Glas</li> <li>• 10 - 12 nm Al Elektronenstrahltiegel</li> <li>• 1 - 1,4 nm Fe Elektronenstrahltiegel</li> </ul>
Photoresist mit Metallschicht darauf entfernen (ma-P 1215 und Al + Fe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rem: 3-6 min Aceton bei 25°C in Kristallierschale im Ultraschallbecken</li> <li>• Spülen: Aceton, Isopropanol und anschließend Reinstwasser</li> </ul>
Aufheizen auf 780°C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 min, Argon: 600 sccm</li> <li>• Bilden von Katalysator-Nanopartikeln: 90 s</li> </ul>
CNT Synthese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Argon: 600 sccm</li> <li>• Ethylen: 75 sccm</li> <li>• Wasserstoff: 200 sccm</li> <li>• Wasserdampf: 150 - 200 ppm</li> <li>• Wachstumsrate: bis zu 50 µm/min</li> </ul>
Abkühlen	180 min, Argon: 600 sccm



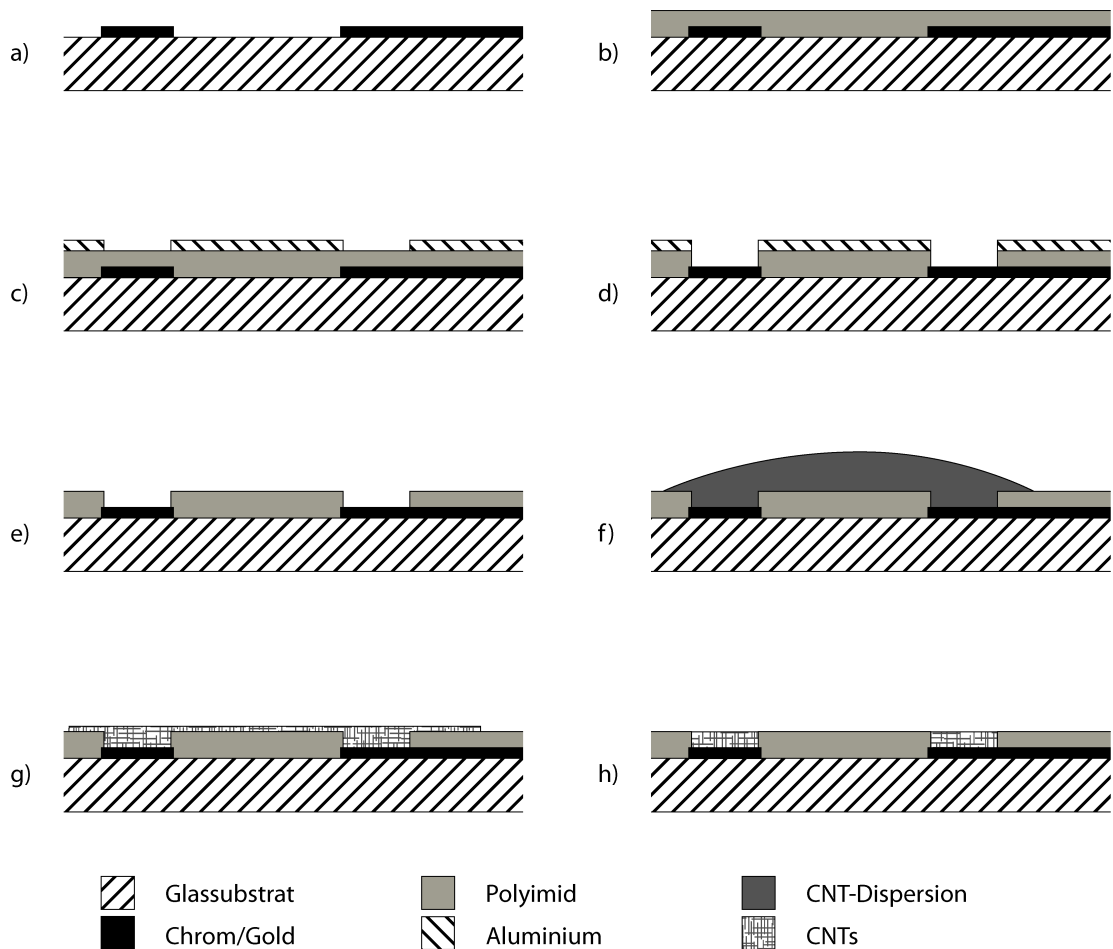
Der mittlere Abstand zwischen zwei Röhren beträgt 15 - 20 nm, was zu einer Dichte von ca.  $1\,600\text{ CNTs}/\mu\text{m}^2$  führt [776]. Auf einer Elektrode mit einem Durchmesser von  $30\,\mu\text{m}$  befinden sich demnach etwa  $1,13 \cdot 10^6$  Kohlenstoff-Nanoröhren. Nach Synthese der VACNTs und Abkühlen der Substrate unter Argon (600 sccm) werden diese für die spätere Charakterisierung und Anwendung nach der in Abschnitt 6.5 beschriebenen Aufbau- und Verbindungstechnik weiterverarbeitet. Resultierende Mikroelektrodenarrays mit  $50\,\mu\text{m}$  und  $100\,\mu\text{m}$  hohen vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren sind in Abbildung 6.3 dargestellt. Auflicht-Mikroskopaufnahmen werden mit einem Leica DMLM (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar) gemacht, Raster-Elektronen-Mikroskopaufnahmen mit einem FEI/Philips XL 30 FEG (FEI, Hillsboro, USA). Die transparente Isolationsschicht aus Siliziumdioxid ist dabei nicht zu erkennen, dafür aber die Leiterbahnen aus Poly-Silizium und das darunterliegende Substrat aus Siliziumdioxid.



**Abbildung 6.3:** Mikroskopaufnahmen von Mikroelektrodenarrays mit dreidimensionalen Elektroden aus vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren. a) Übersichtsaufnahme eines MEAs mit einem Auflichtmikroskop. Die Elektroden mit VACNTs sind deutlich schwarz zu erkennen. b) Übersicht und c) Detailansicht eines MEAs mit VACNTs mit einer Höhe von ca.  $50\,\mu\text{m}$ . In d) ist ein Mikroelektrodenarray mit VACNTs mit einer Höhe von etwa  $100\,\mu\text{m}$  dargestellt.

## 6.2 MEA - Ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

Während der Fertigung von MEAs mit Elektroden aus ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren werden die eingesetzten Materialien lediglich Temperaturen von ca.  $100^\circ\text{C}$  ausgesetzt, weshalb keine hohen thermischen Ansprüche an diese gestellt werden müssen. Jedoch müssen die verwendete Isolationsschicht und das Elektrodenmaterial resistent gegen das eingesetzte Lösungsmittel der CNT-Dispersion und gleichzeitig biokompatibel sein. Leiterbahnen werden daher aus Gold und die Isolationsschicht aus Polyimid gefertigt. Die Prozessabfolge wird im Folgenden für einen Überblick kurz beschrieben und ist in Abbildung 6.4 zusammengefasst. Im Detail werden die Prozessschritte in den folgenden Abschnitten beschrieben.



**Abbildung 6.4:** Fertigungsprozess eines Mikroelektrodenarrays mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren aus einer Lösung. a) Nach Strukturierung der Chrom/Gold-Elektrodenarrays wird b) Polyimid als Isolationsschicht aufgeschleudert, ausgehärtet und c) über eine Hartmaske aus Aluminium mittels reaktivem Ionenätzen strukturiert (d). c) Nach Entfernen der Hartmaske wird f) die CNT-Dispersion appliziert und das Lösungsmittel NMP verdunsten lassen (g). h) Überschüssige Nanoröhren werden mit einem Rakel entfernt, wodurch CNTs lediglich auf den Mikroelektroden bleiben.

Mikroelektroden aus Gold werden durch einen Lift-off-Prozess auf 100 mm-Glaswafern strukturiert (Abb. 6.4a, Abschnitt 6.2.1). Dieser Prozess ermöglicht die Herstellung kleinster Mikrostrukturen mit sehr sauberen Flanken ohne die Notwendigkeit für aggressive Ätzmedien. Der Einsatz von Glaswafern erlaubt den späteren Einsatz von Inversmikroskopen zur Untersuchung von Zellkulturen und ist wirtschaftlicher als der Einsatz von Siliziumsubstrat. Auch in diesem Fall müssen die gefertigten Leiterbahnen elektrisch isoliert werden, um für die spätere Anwendung im Elektrolyten die Kopplung auf die Mikroelektroden zu beschränken. Dies geschieht hierbei durch Aufbringen einer dünnen Schicht Polyimid (Abb. 6.4b, Abschnitt 6.2.2). Um das Polyimid zu strukturieren wird zunächst eine Hartmaske aus Aluminium abgeschieden, ein Photoresist darauf lithographisch strukturiert und das Aluminium an den Elektroden und Kontaktflächen nasschemisch geätzt (Abb. 6.4c). Nach Entfernen des Resists dient diese Hartmaske als Ätzmaske im folgenden reaktiven Ionenätzen des Polyimids (Abb. 6.4d). Das Aluminium wird anschließend entfernt (Abb. 6.4e) und die 100 mm-Glasscheiben in einzelne Chips der Größe 14 mm x 14 mm gesägt (vgl. Abschnitt 6.2.3). Auf die vereinzelt Chips wird die vorbereitete CNT-Dispersion ganzflächig appliziert (vgl. Abschnitt 6.2.4, Abb. 6.4f). Nach Verdunsten des Lösungsmittels ist der gesamte Chip mit einer homogenen Schicht ungeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren bedeckt (Abb. 6.4g). Über-

schüssige Nanoröhren werden schließlich mit einem Rakel durch Abziehen entfernt, wodurch nur noch die Kavitäten der Elektroden mit CNTs gefüllt bleiben und einzelne Elektroden nicht durch die CNT-Schicht kurzgeschlossen werden (Abb. 6.4h).

## 6.2.1 Strukturierung der metallischen Mikroelektrodenarrays

Mittels Lift-off-Verfahren werden auf einem 100 mm-Glaswafer (Borofloat 33, Schott Technical Glass Solutions GmbH, Jena) insgesamt 30 Mikroelektrodenarrays strukturiert. Hierfür wird der Lift-off-Lack (Negativresist, AZ nLOF 2070, MicroChemicals GmbH) lithographisch strukturiert und die Wafer gründlich in Reinstwasser gereinigt. Anschließend werden 10 nm Chrom als Haftschrift und 100 nm Gold mittels Elektronenstrahl- bzw. Widerstandsverdampfen abgeschieden. Darüber hinaus wird eine dünne Schicht Aluminium (50 nm) durch Sputtern abgeschieden. Diese Schicht dient als Ätzstopp beim späteren reaktiven Ionenätzen. Der negative Photoresist ist für Lift-off-Anwendungen ausgelegt und weist unterschrittene Kanten auf. Diese verhindern eine Metallisierung auf den Flanken und ermöglichen ein leichtes Entfernen des beschichteten Resists (mr dev 600, micro resist technology GmbH) bei 50°C im Ultraschallbad. Die für den Lift-off-Prozess verwendeten Parameter sind übersichtlich in Tabelle 6.4 zusammengefasst.

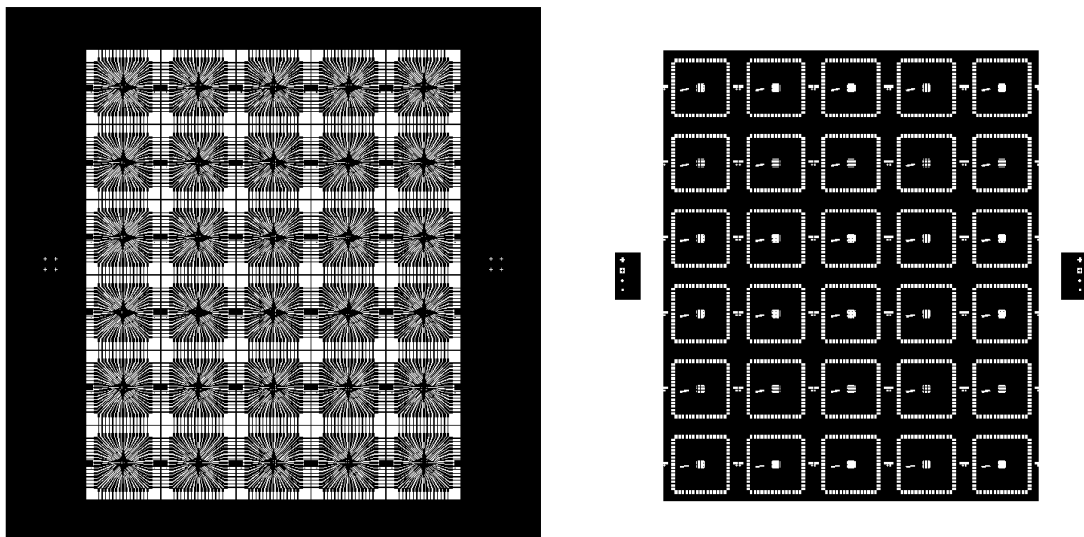
**Tabelle 6.4:** Parameter zur Lift-off-Strukturierung metallischer Dünnschichten (10 nm Cr + 100 nm Au + 50 nm Al) auf 100 mm-Glaswafern (Schott Technical Glass Solutions GmbH).

Schritt	Parameter Abkürzungen: SC = Spin Coating, SB = Soft Bake, Exp = Exposure, Dev = Development, Rem = Removal
Lift-off-Photoresist mit Hinterschneidungen strukturieren (Negativresist, AZ nLOF 2070, MicroChemicals GmbH)	Lackdicke: 7 µm <ul style="list-style-type: none"> <li>• SC: 60 s bei 3000 U/min</li> <li>• SB: 7 min bei 100°C</li> <li>• Exp: 450 mJ/cm<sup>2</sup> bei i-line, gemessen mit Photometer ILT 1400 und Detektor XRL140A, gemittelt über 5 Messpunkte, Dosis auf Waferoberfläche unter Berücksichtigung der Maskentransmission</li> <li>• Dev: 2 min AZ 826 MIF (MicroChemicals GmbH) geschwenkt in Petrischale</li> <li>• Spülen: Reinstwasser</li> </ul>
Beschichtung mit Metall durch Physikalische Gasphasenabscheidung (Widerstands- und Elektronenstrahl-Verdampfen, Balzers BAK 600. Sputtern, Alcatel Sputteranlage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cr + Au: Glimmen 120 s bei <math>5 \cdot 10^{-2}</math> mbar Ar mit 200 mA, Beschichtung bei <math>7 \cdot 10^{-7}</math> mbar</li> <li>• 10 nm Cr Elektronenstrahlziegel</li> <li>• 100 nm Au Widerstandsschiffchen</li> <li>• 50 nm Al Sputtern</li> </ul>
Photoresist mit Metallschicht darauf entfernen (AZ nLOF 2070 und Cr + Au + Al)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rem: 3-6 min mr dev 600 (micro resist technology GmbH) bei 50°C in Kristallierschale im Ultraschallbecken</li> <li>• Spülen: Aceton, Isopropanol und anschließend Reinstwasser</li> </ul>

Neben den eigentlichen Mikroelektrodenarrays werden auch Sägemarkierungen für die spätere Vereinzelung strukturiert. Die verwendete 150 mm Maske ist in Abbildung 6.5 links dargestellt. Die Dimensionen der Elektroden, Leiterbahnen und Bondpads entsprechen denen in Abschnitt 6.1, die Sägeraster weisen eine Breite von 100 µm auf.

## 6.2.2 Elektrische Isolation der Leiterbahnen

Die Temperatur stellt in diesem Fertigungsprozess keine kritische Größe dar, jedoch muss die eingesetzte Isolationsschicht gegen das für die CNT-Dispersion eingesetzte Lösungsmittel resistent und gleichzeitig biokompatibel sein. Polyimid erfüllt beide dieser Randbedingungen und weist sowohl eine hohe Resistenz gegen NMP, als auch eine hohe Biokompatibilität und darüber hinaus auch eine gute elektrische Passivierung auf [325, 805–807]. Verschiedene Polyimide stehen hierbei kommerziell zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit wird das nicht-photosensitive, bei niedrigen Temperaturen ( $< 300^{\circ}\text{C}$ ) aushärtende Polyimid, PI 2574 (Hitachi Chemical DuPont MicroSystems GmbH, Neu-Isenburg) mit integriertem Adhäsionspromotor gewählt, mit einer Schichtdicke von  $5\text{ }\mu\text{m}$  aufgeschleudert und thermisch polymerisiert. Das anschließende selektive Entfernen der Isolationsschicht an den Elektroden und Kontaktflächen erfolgt über einen Trockenätzprozess. Dabei werden die nicht zu ätzenden Bereiche mit einer Hartmaske aus Aluminium maskiert. Auf den ganzflächig mit Polyimid beschichteten Wafer wird Aluminium ( $100\text{ nm}$ ) durch Widerstandsverdampfen abgeschieden. Hierauf wird die Ätzmaske photolithographisch (AZ MiR 701) mit der in Abbildung 6.5 rechts dargestellten Maske strukturiert.



**Abbildung 6.5:** Layouts der 150 mm-Masken für MEAs mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. Weiß ist transparent, schwarz Chrom. Links ist die Maske für den Lift-off-Prozess für Chrom/Gold/Aluminium dargestellt. Die Leiterbahnen haben im Zentrum eine Breite von  $10\text{ }\mu\text{m}$ , die Elektroden einen Durchmesser von  $36\text{ }\mu\text{m}$ . Rechts ist die Photomaske für das Öffnen der Isolationsschicht an den Elektroden und den seitlichen Kontaktflächen dargestellt. Die Elektroden besitzen einen Durchmesser von  $30\text{ }\mu\text{m}$ , die Kontaktflächen eine Größe von  $300\text{ }\mu\text{m} \times 550\text{ }\mu\text{m}$ .

Der für diesen Photolack verwendete Entwickler (AZ Developer) greift Aluminium nicht an, weshalb das Metall anschließend kontrolliert in einer Aluätze (ANPE, MicroChemicals GmbH) strukturiert werden kann. Nach Entfernen des Photolacks und Reinigen der Wafer wird das Polyimid mittels reaktivem Ionenätzen in  $\text{CF}_4/\text{O}_2$  strukturiert [808]. Anschließend wird die Hartmaske in Aluätze entfernt und die Substrate gründlich mit Reinstwasser gereinigt. In diesem Prozessschritt wird auch gleichzeitig die dünne Aluminiumschicht auf den Mikroelektroden entfernt und das darunter befindliche Gold freigelegt. Es ist zu beachten, dass die eingesetzten Prozessparameter durch Unterätzung die Mikroelektroden auf einen Durchmesser von etwa  $35\text{--}40\text{ }\mu\text{m}$  vergrößern. Die gesamten Prozessparameter zur Strukturierung der Passivierungsschicht sind in Tabelle 6.5 zusammengefasst.

**Tabelle 6.5:** Parameter zum Aufbringen und zur Strukturierung einer Isolationsschicht Polyimid PI 2574 auf den bereits strukturierten Mikroelektrodenarrays auf 100 mm-Glaswafern.

Schritt	Parameter Abkürzungen: SC = Spin Coating, SB = Soft Bake, Exp = Exposure, Dev = Development, HB = Hard Bake, PEB = Post Exposure Bake, Rem = Removal
Polyimid aufbringen (PI 2574, Hitachi Chemical DuPont MicroSystems GmbH)	Polyimiddicke: 5 µm <ul style="list-style-type: none"> <li>• SC: 15 s bei 600 U/min</li> <li>• SC: 45 s bei 3 500 U/min</li> <li>• SB: 15 min bei 130°C</li> <li>• HB: 210 min bei 230°C</li> </ul>
Aluminium aufdampfen (Widerstandsverdampfen, Tectra Mini-Coater)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschichtung bei <math>4 \cdot 10^{-6}</math> mbar</li> <li>• 100 nm Al Widerstandsschiffchen</li> </ul>
Photoresist strukturieren (Positivresist, AZ MiR 701)	Lackdicke: 1 µm <ul style="list-style-type: none"> <li>• SC: 45 s bei 3 000 U/min</li> <li>• SB: 1 min bei 100°C</li> <li>• Exp: 225 mJ/cm<sup>2</sup> bei i-line, gemessen mit Photometer ILT 1400 und Detektor XRL140A, gemittelt über 5 Messpunkte, Dosis auf Waferoberfläche unter Berücksichtigung der Maskentransmission</li> <li>• Dev: 1 min AZ Developer 1:1 verdünnt in Reinstwasser (AZ Electronic Materials, Wiesbaden) geschwenkt in Petrischale</li> </ul>
Aluminium ätzen (ANPE, MicroChemicals GmbH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> : HNO<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>COOH : H<sub>2</sub>O 73% : 3,1% : 3,3% : 20,6%</li> <li>• 2,5 min bei RT in Kristallierschale</li> <li>• Spülen: Reinstwasser</li> </ul>
Photoresist entfernen (AZ MiR 701)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rem: 3-6 min AZ 100 REM bei RT in Kristallierschale im Ultraschallbecken</li> <li>• Spülen: Aceton, Isopropanol und anschließend Reinstwasser</li> </ul>
Reaktives Ionenätzen von Polyimid (Femto RIE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,25 mbar</li> <li>• 97% CF<sub>4</sub>, 3% O<sub>2</sub></li> <li>• 120 min bei 98 W und 40 kHz</li> </ul>
Aluminium entfernen (ANPE, MicroChemicals GmbH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> : HNO<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>COOH : H<sub>2</sub>O 73% : 3,1% : 3,3% : 20,6%</li> <li>• 5 min bei RT in Kristallierschale</li> <li>• Spülen: Reinstwasser</li> </ul>

### 6.2.3 Chip-Vereinzelung

Da die übrigen Prozessschritte auf einzelnen Chips und nicht am gesamten Wafer durchgeführt werden, sind die Wafer in 14 mm x 14 mm-Chips zu vereinzelnd. Das Vereinzelnd des 100 mm-Wafers in Chips dient dem mechanischen und elektrischen Trennen der Chips und erfolgt durch gewöhnliches Wafersägen (DISCO DAD 341, Tokyo, Japan). Dazu wird auf die Glasscheiben eine dünne Schicht Photoresist (ma-P 1215) aufgeschleudert und thermisch ausgehärtet. Anschließend werden die Substrate auf eine selbstklebende Folie mit besonders hoher Haftkraft aufgebracht und mit einem Sägeblatt vollständig durchtrennt. Die Parameter zur Chip-Vereinzelung sind in Tabelle 6.6 zusammengefasst.



**Tabelle 6.6:** Parameter zum Vereinzeln der 100 mm-Wafer in 14 x 14 mm-Chips.

Schritt	Parameter Abkürzungen: SC = Spin Coating, SB = Soft Bake, Rem = Removal
Einbetten in Schutzlack (ma-P 1215, micro resist technology GmbH)	Schichtdicke: 2 µm <ul style="list-style-type: none"> <li>• SC: 30 s bei 1 500 U/min</li> <li>• SB: 2 min bei 100°C</li> </ul>
Aufkleben auf Folie	UV PeelingTape UDT-1325D (MINITRON Elektronik GmbH, Ingolstadt)
Durchsägen mit Schnitttiefe bis in die Folie hinein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sägeblatt Disco P1A851 mit 300 µm Breite</li> <li>• 22 000 U/min</li> <li>• Vorschub: 10 mm/s</li> </ul>
Ablösen von Folie und Entfernen des Schutzlacks	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rem: 3-6 min AZ 100 REM bei RT in Kristallierschale</li> <li>• Spülen: Aceton, Isopropanol und anschließend Reinstwasser</li> <li>• Trocknen mit Stickstoff</li> </ul>

#### 6.2.4 Aufbringen ungeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren

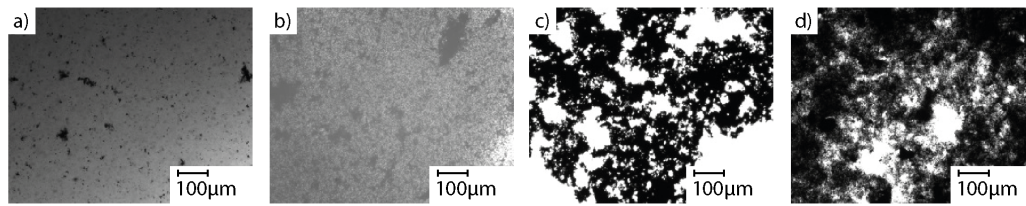
Für den Transferprozess von Kohlenstoff-Nanoröhren müssen diese zuerst in eine möglichst homogene Dispersion überführt werden, die anschließend auf das Substrat appliziert wird. CNT-Schichten werden in Vorversuchen nach Tabelle 6.7 hergestellt. Insgesamt werden vier verschiedene Dispersionen miteinander verglichen. Jeweils zwei verschiedene Lösungsmittel und CNT-Typen werden miteinander kombiniert und die Lösungen auf ein Substrat pipettiert. Nach Verdunsten des Lösungsmittels werden die resultierenden CNT-Schichten optisch untersucht und beurteilt. Als Lösungsmittel kommen N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chloroform zum Einsatz [767, 809]. Nicht-funktionalisierte mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhren (nCNTs) mit einem Durchmesser von 6 - 9 nm und einer Länge von 5 µm und mehrwandige, mit Carboxylgruppen funktionalisierte Kohlenstoff-Nanoröhren (fCNTs) mit einem Durchmesser von 9,5 nm und einer Länge von 1,5 µm sind kommerziell erhältlich (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen) und werden in den beiden Lösungsmitteln getestet.

**Tabelle 6.7:** Parameter zum Dispensen von Kohlenstoff-Nanoröhren.

Schritt	Parameter US = Ultraschall, RP = Ruhepause, AH = Ausheizen
Herstellen einer CNT-Dispersion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CNTs in Lösungsmittel überführen</li> <li>• US: 60 min</li> <li>• Zentrifugieren: 15 min bei 4 500 rpm</li> <li>• 50% Überstand zur weiteren Verwendung abpipettieren</li> <li>• US: 60 min</li> </ul>
Aufbringen der Kohlenstoff-Nanoröhren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CNT-Dispersion aufbringen</li> <li>• RP: 720 min bei RT</li> <li>• AH: 120 min bei 80°C</li> </ul>

Die Konzentration der Kohlenstoff-Nanoröhren wird nach weiteren Vorversuchen auf 1 mg/ml eingestellt [810]. In Abbildung 6.6 sind die Ergebnisse der vier verschiedenen Dispersionen dargestellt. Da funktionalisierte Kohlenstoff-Nanoröhren gelöst in NMP die homogensten Schichten ergibt (Abb. 6.6b), werden alle weiteren Versuche hiermit durchgeführt.

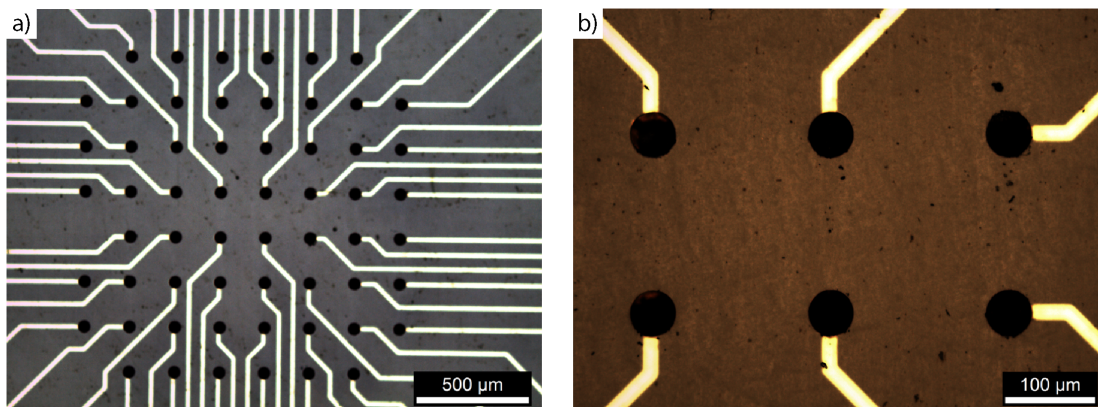




**Abbildung 6.6:** Kohlenstoff-Nanoröhren nach Verdunstung des Lösungsmittels aus verschiedenen Dispersionen mit einer Konzentration von 1 mg/ml. a) nCNTs gelöst in NMP, b) fCNTs gelöst in NMP, c) nCNTs gelöst in Chloroform und d) fCNTs gelöst in Chloroform.

Nach Herstellung einer homogenen Dispersion von funktionalisierten Kohlenstoff-Nanoröhren in NMP (vgl. Abschnitt 5.3.1) wird diese auf die vereinzelt Mikroelektroden-Chips appliziert. Nachdem alles Lösungsmittel in einem Digestorium verdunstet ist, werden schlecht gebundene Nanoröhren auf der Isolationsschicht des Chips mit einem Rakel vom Chip entfernt. Dadurch bleiben die CNTs selektiv in den Kavitäten der Mikroelektroden zurück und elektrische Verbindungen zwischen einzelnen Mikroelektroden werden entfernt. Um mögliche Rückstände des Lösungsmittels vollständig zu entfernen folgt schließlich noch ein Tempersschritt bei 200°C für 60 Minuten, der optional auch bei geringeren Temperaturen bei Erhöhung der Zeit durchgeführt werden kann.

Resultierende Mikroelektrodenarrays mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren sind in Abbildung 6.7 dargestellt, wobei auch diese Auflicht-Mikroskopieaufnahmen mit einem Leica DMLM (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar) gemacht werden. Die transparente Isolationsschicht aus Polyimid ist dabei nicht zu erkennen, dafür aber die metallischen Leiterbahnen. Deutlich heben sich die CNT-Mikroelektroden schwarz hervor, die aufgrund von Unterätzung eine Größe von ca. 40 µm aufweisen. Alle Elektroden des Mikroelektrodenarrays sind homogen mit Kohlenstoff-Nanoröhren bedeckt, die Zwischenräume dagegen sind nahezu vollständig frei davon.



**Abbildung 6.7:** Mikroelektrodenarrays mit Elektroden aus ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. Alle Elektroden des Mikroelektrodenarrays sind homogen mit Kohlenstoff-Nanoröhren bedeckt, die Zwischenräume dagegen sind nahezu vollständig frei davon. a) Übersicht über das gesamte Array, b) Ausschnitt mit 6 Mikroelektroden.

### 6.3 MEA - Gold-Submikrodrähte

Bei der Fertigung von Mikroelektrodenarrays mit integrierten Gold-Submikrodrähten werden die Substrate weder hohen Temperaturen > 100°C noch starken Lösungsmitteln ausgesetzt, weshalb

---

neben der Biokompatibilität und Biostabilität keine hohen Ansprüche an die eingesetzten Materialien gestellt werden müssen. Leiterbahnen werden daher aus Gold, die Isolationsschicht aus lithographisch strukturierbarem, auf Epoxidharz basierendem Photolack hergestellt. Die weitere Prozessabfolge wird im Folgenden für einen Überblick kurz beschrieben und ist in Abbildung 6.8 zusammengefasst. Im Detail werden die Prozessschritte in den folgenden Abschnitten beschrieben. Mikroelektroden aus Gold werden wie bei der Fertigung von Mikroelektrodenarrays mit integrierten, ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren durch einen Lift-off-Prozess strukturiert (Abb. 6.8a, Abschnitt 6.3.1). Als elektrische Passivierungsschicht zwischen Leiterbahnen und Elektrolyt wird auf Epoxidharz basierender Photolack (SU-8 3005, MicroChem Corp., Newton, USA) eingesetzt. Dadurch lassen sich Elektroden und Bondpads der Leiterbahnen direkt lithographisch öffnen und benötigen keinen zusätzlichen Ätzschritt (Abb. 6.8b, Abschnitt 6.3.2). Für die Integration des Templates wird ein Photoresist strukturiert (Abb. 6.8c) auf den anschließend eine Polycarbonat-Membran thermisch auflaminiert wird (Abb. 6.8d, Abschnitt 6.3.3). Durch potentiostatische Elektrodeposition werden schließlich zuerst die Kavitäten zwischen Elektroden und Membran (Abb. 6.8e) und dann die Kanäle der Membran mit Gold gefüllt (Abb. 6.8f). Nach Entfernen des Templates bleiben freistehende, erhabene Gold-Submikrodrähte auf den Mikroelektroden zurück (Abb. 6.8g).

---

### 6.3.1 Strukturierung der metallischen Mikroelektroden

---

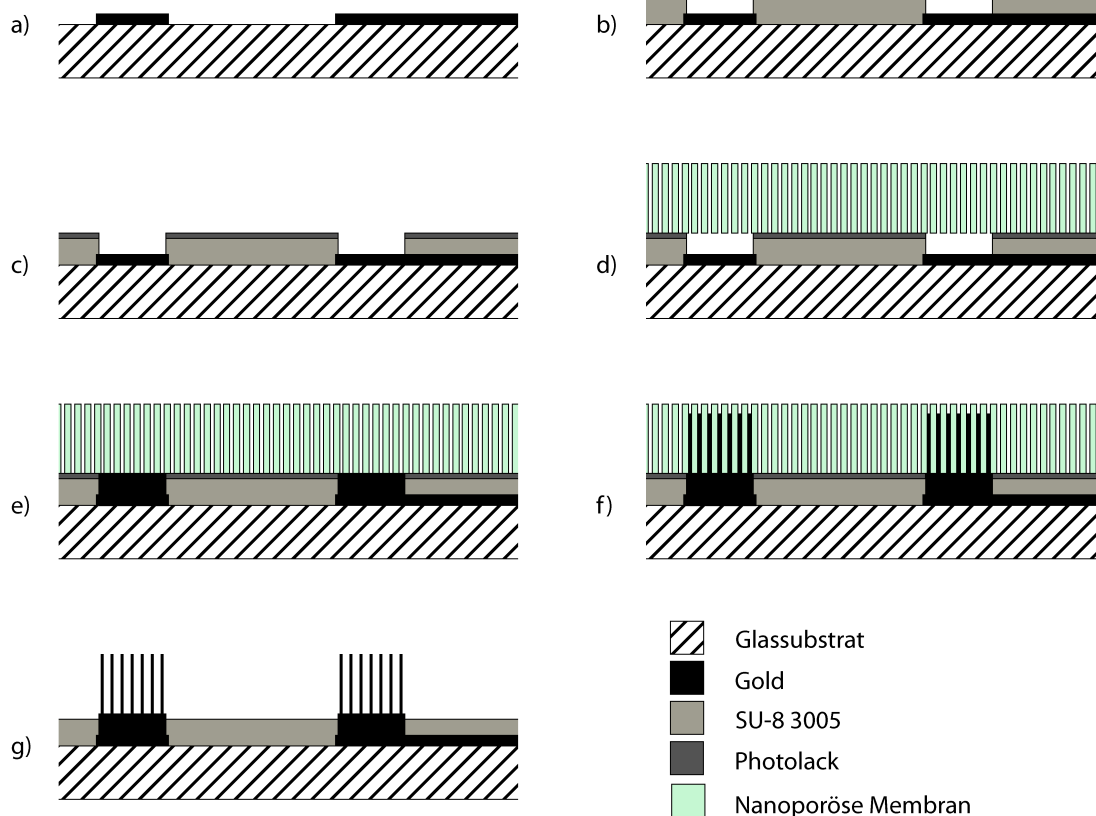
Die Strukturierung der Gold-Mikroelektroden erfolgt mittels Lift-off-Verfahren auf 100 mm-Glaswafern (Schott Technical Glass Solutions GmbH) nach den selben Prozessparametern, die bereits in Abschnitt 6.2.1 beschrieben und in Tabelle 6.4 zusammengefasst sind. Da bei diesem Fertigungsverfahren die Passivierungsschicht direkt photolithographisch strukturiert werden kann und nicht über reaktives Ionenätzen strukturiert werden muss, ist keine Abscheidung einer Aluminium-Stoppschicht notwendig und es werden lediglich 10 nm Chrom und 100 nm Gold durch Verdampfen abgeschieden. Die Photomaske zur lithographischen Strukturierung ist in Abbildung 6.5 links dargestellt. Hierbei sind die Sägeraster deutlich zu erkennen, die auch gleichzeitig eine elektrische Verbindung zwischen allen Mikroelektroden auf der Glasscheibe herstellen. Durch diese Verbindung werden bei der Synthese von Gold-Nano- bzw. Submikrodrähten durch Elektrodeposition alle Elektroden mit dem gleichen Potential verbunden. Die 100  $\mu\text{m}$  breiten Leiterbahnen werden später beim mechanischen Trennen mit einer 300  $\mu\text{m}$  breiten Trennscheibe vollständig entfernt und es entstehen insgesamt 60 einzeln adressierbare Mikroelektroden auf jedem Chip.

---

### 6.3.2 Elektrische Isolation der Leiterbahnen

---

In diesem Fertigungsprozess sind weder die Temperatur noch aggressive Lösungsmittel kritisch einzustufen und die Isolationsschicht muss lediglich biokompatibel und in einem Elektrolyten stabil sein. Der Epoxid-basierte Photoresist SU-8 weist sowohl eine hohe Biokompatibilität als auch eine gute elektrische Passivierung auf [811] und ist daher für diese Anwendung gut geeignet. Die Verwendung dieses Photoresists als Passivierungsschicht hat den Vorteil, dass die Schicht direkt photolithographisch strukturiert werden kann und keine zusätzlichen nasschemischen oder trockenen Ätzprozesse notwendig sind. Der Negativlack SU-8 3005 wird daher mit einer Schichtdicke von 5  $\mu\text{m}$  aufgeschleudert und strukturiert, sodass lediglich die Mikroelektroden mit einem Durchmesser von 30  $\mu\text{m}$  und die seitlichen Bondpads freigelegt sind. Die hierbei eingesetzte Photomaske ist in Abbildung 6.5 rechts dargestellt und die verwendeten Prozessparameter in Tabelle 6.8 zusammengefasst.



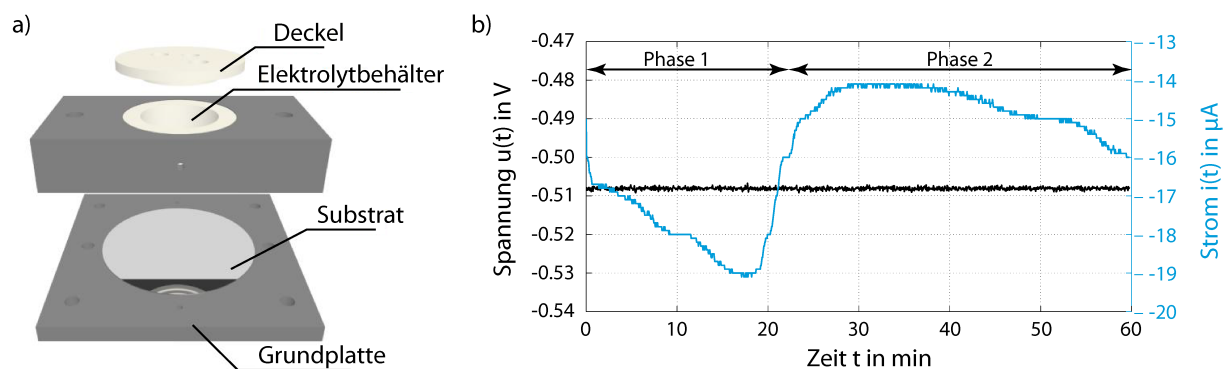
**Abbildung 6.8:** Schematische Darstellung des Fertigungsprozesses eines Mikroelektrodenarrays mit Gold-Submikrodrähten. a) Strukturierung der Gold-Mikroelektroden und Leiterbahnen auf einem Glas-Substrat. b) Aufbringen und Strukturieren der elektrischen Isolation (SU-8 3005). c) Photolithographische Strukturierung eines Photolacks, d) auf den die nanoporöse PC-Membran thermisch auflaminiert wird. e) Durch potentiostatische Elektrodeposition wird zuerst die Kavität zwischen planarer Gold-Mikroelektrode und Membran aufgefüllt, f) und schließlich die Kanäle der Membran. g) Durch Entfernen des Templat bleiben freistehende Gold-Submikrodrähte auf den Mikroelektroden zurück.

**Tabelle 6.8:** Parameter zum Aufbringen und zur Strukturierung einer Isolationsschicht SU-8 3005 auf den bereits strukturierten Mikroelektrodenarrays auf 100 mm-Glaswafern.

Schritt	Parameter
	Abkürzungen: SC = Spin Coating, SB = Soft Bake, Exp = Exposure, Dev = Development, HB = Hard Bake, PEB = Post Exposure Bake, RP = Ruhepause, RT = Raumtemperatur
Photoresist strukturieren (Negativresist, SU-8 3005, MicroChem Corp.)	Lackdicke: 5 $\mu\text{m}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• SC: 30 s bei 4 500 U/min</li> <li>• SB: 5 min bei 100°C</li> <li>• RP: 8 min bei RT</li> <li>• Exp: 400 mJ/cm<sup>2</sup> bei Breitband (ghi), gemessen mit Photometer ILT 1400 und Detektor XRL140A, gemittelt über 5 Messpunkte, Dosis auf Waferoberfläche unter Berücksichtigung der Maskentransmission</li> <li>• PEB: 9 min bei 100°C</li> <li>• RP: 8 min bei RT</li> <li>• Dev: 5 min mr 600 DEV (MicroChemicals GmbH) geschwenkt in Petrischale</li> <li>• Spülen: PGMEA, Isopropanol, Reinstwasser</li> <li>• HB: 60 min bei 175°C, Rampe 100°C <math>\nearrow</math> 175°C = 2,5°C/min</li> </ul>

### 6.3.3 Synthese der Gold-Submikrodrähte

Als Templat für die Elektrodeposition wird eine nanoporöse Polycarbonat-Membran mit einem Porendurchmesser von 200 nm und einer Porendichte von ca.  $6 \cdot 10^8$  Poren/cm<sup>2</sup> (Whatmann GmbH, Dassel) thermisch auf einen Photolack laminiert und dadurch auf den Mikroelektrodenarrays befestigt. Der Photolack (ma-P 1215) wird zuvor lithographisch strukturiert und dabei lediglich an den Mikroelektroden geöffnet. Die hierzu eingesetzte Photomaske ist nahezu mit der in Abbildung 6.5 rechts dargestellten identisch, außer dass hier die Bondpads nicht geöffnet werden. Nach der Photolithographie wird das Substrat auf ein 1 mm dickes Trägerblech aus Aluminium gelegt und die PC-Membran auf dem Wafer platziert. Schließlich wird die Membran von einer Folie (BG-64, Folex Coating GmbH, Köln) bedeckt und bei 135°C auf den Wafer auflaminiert (GBC 3500 LM, GBC, Chicago, USA). Nach Entfernen der Folie wird die Membran am Rand mit Kaptonband fixiert und abgedichtet, damit ein späteres Unterkriechen des Elektrolyten von den Rändern ausgehend verhindert wird. Das Substrat wird für die folgende Elektrodeposition in eine elektrochemische Kammer eingespannt, wie sie in Abbildung 6.9a schematisch dargestellt ist. Diese Kammer erlaubt die Kontaktierung aller kurzgeschlossenen Mikroelektroden als Arbeitselektroden sowie die Zugabe von Elektrolyt in die entstehende Kavität (Gold SE, Metakem GmbH, Usingen). Für eine Zwei-Elektroden-Anordnung wird der Elektrolyt mit einem Golddraht mit der Referenz-/Gegenelektrode verbunden. Die Abscheidung erfolgt bei konstantem Potential von 500 mV (Scholar Potentiostat, Bank Elektronik - Intelligent Controls GmbH, Pohlheim) und konstanter Temperatur des Elektrolyten von 60°C, wobei die Arbeitselektrode die Kathode und die Referenz-/Gegenelektrode die Anode ist. Ein typisches Strom- und Spannungsdiagramm als Funktion der Zeit ist in Abbildung 6.9b dargestellt.



**Abbildung 6.9:** Elektrodeposition von Gold. a) Die elektrochemische Kammer besteht aus einer Grundplatte auf die das Substrat positioniert wird. Der Elektrolytbehälter wird auf der Grundplatte fixiert und kann über einen Deckel verschlossen werden [812]. b) Typische Strom- und Spannungsdiagramme in Abhängigkeit von der Zeit. In Phase 1 wird die Kavität zwischen planarer Elektrode und Membran gefüllt (vgl. Abb. 6.8e), in Phase 2 dann die Poren der Membran (vgl. Abb. 6.8f).

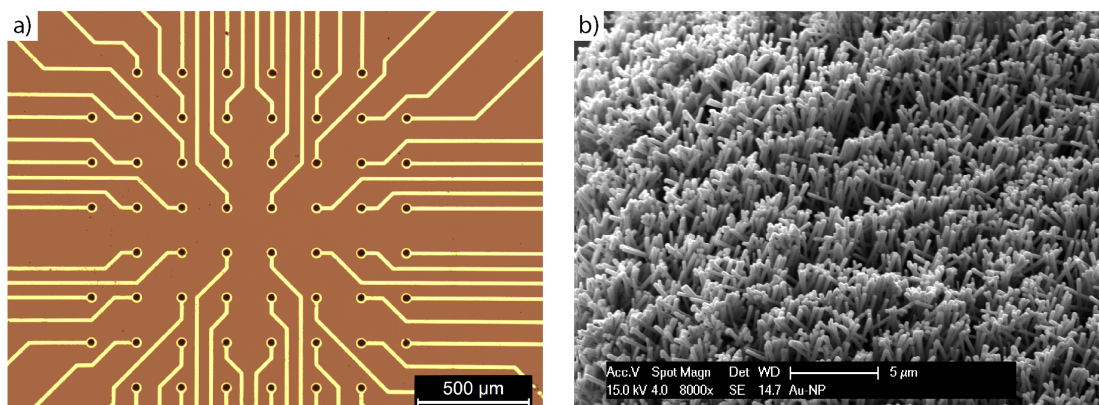
Sehr deutlich sind die beiden Phasen der Abscheidung zu erkennen. Innerhalb der ersten Phase wird die große Kavität zwischen Elektrode und Membranunterseite gefüllt (vgl. Abb. 6.8e). In Phase 2 werden die Poren der Membran gefüllt (vgl. Abb. 6.8e). Da hier eine geringere Fläche zur Verfügung steht, fließt entsprechend ein deutlich geringerer Strom. Der grundsätzliche Anstieg des Stroms in beiden Intervallen kann durch die Abhängigkeit des Ionenstroms von der Porenlänge erklärt werden [699]. Nach Gleichung 4.12 ist der Ionenstrom  $i_{lim}$  umgekehrt proportional zur Tiefe  $L$  der Membranporen und steigt demzufolge mit abnehmender Porentiefe (vgl. Abschnitt 4.2.2). Ähnlich wie bei vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren bestimmt die Prozesszeit



der Elektrodeposition die Höhe der Gold-Drähte. Nach Entnahme aus der Kammer werden die Substrate mit Reinstwasser gespült und die Membran in Dichlormethan und Isopropanol entfernt. Die Parameter für diese Fertigungsfolge sind in Tabelle 6.9 zusammengefasst. Resultierende Mikroelektrodenarrays mit 20 µm hohen Gold-Submikrodrähten sind in Abbildung 6.10 dargestellt.

**Tabelle 6.9:** Parameter zur Integration von Gold-Submikrodrähten auf Mikroelektroden.

Schritt	Parameter Abkürzungen: SC = Spin Coating, SB = Soft Bake, Exp = Exposure, Dev = Development, RT = Raumtemperatur
Photoresist strukturieren (ma-P 1215, micro resist technology GmbH, Berlin)	Lackdicke: 2 µm <ul style="list-style-type: none"> <li>• SC: 30 s bei 1 500 U/min</li> <li>• SB: 2 min bei 100°C</li> <li>• Exp: 45 mJ/cm<sup>2</sup> bei i-line, gemessen mit Photometer ILT 1400 und Detektor XRL140A, gemittelt über 5 Messpunkte, Dosis auf Waferoberfläche unter Berücksichtigung der Maskentransmission</li> <li>• Dev: 3 min ma-D 331 (micro resist technology GmbH, Berlin) geschwenkt in Petrischale</li> </ul>
Fixieren des Templats, Porendurchmesser = 200 nm, Porendichte $\approx 6 \cdot 10^8$ Poren/cm <sup>2</sup> (Whatmann GmbH, Dassel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufbringen der nanoporösen Polycarbonat-Membran</li> <li>• Thermisch Auflaminieren bei 135°C</li> <li>• Abkleben der Ränder mit Kaptonband</li> </ul>
Galvanische Herstellung von Gold-Submikrodrähten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benetzung der Poren mit Wasserdampf 5 min bei 60°C</li> <li>• Benetzung der Poren mit DI-Wasser 30 min bei RT</li> <li>• Benetzung der Poren mit Elektrolyt (Gold SF, Metakem GmbH, Usingen) 30 min bei 60°C (Elektrolyttemperatur)</li> <li>• Potentiostatische Abscheidung im Zwei-Elektroden-Aufbau bei 500 mV</li> </ul>
Freilegen der Gold-Drähte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spülen: Dichlormethan (DCM) 15 min bei RT</li> <li>• Spülen: Isopropanol (IPA) 15 min bei RT</li> <li>• Spülen: Abwechselnd (je 20 s) mit DCM und IPA</li> <li>• Trocknen mit Stickstoff</li> </ul>



**Abbildung 6.10:** Mikroelektrodenarrays mit Elektroden aus Gold-Submikrodrähten. a) Übersicht über das gesamte Array aufgenommen mit einem Auflicht-Mikroskop. Die transparente Isolationsschicht aus SU-8 3005 ist dabei nicht zu erkennen. Die Gold-Submikrodraht-Mikroelektroden erscheinen dunkel. b) Raster-Elektroden-Mikroskop-Aufnahme von der Oberfläche einer einzigen Mikroelektrode.

#### 6.3.4 Chip-Vereinzelung

Das mechanische Trennen der Chips erfolgt wie in Abschnitt 6.2.3 beschrieben. Bevor allerdings die gesamte Substratscheibe mit Photoresist bedeckt wird, werden die Gold-Drähte separat eingebettet. Hierzu wird eine geringe Menge des Photolacks mit einer Dicke von etwa 200 µm auf die Elektrodengebiete pipettiert und bei 70°C für ca. 12 Stunden ausgehärtet. Die lange Aushärtzeit bei geringer Temperatur verhindert die Bildung von Blasen im Resist. Die weiteren Prozessschritte sind bereits in Tabelle 6.6 beschrieben.

#### 6.3.5 Elektropolymerisation von PEDOT:PSS

PEDOT:PSS wird mittels Elektropolymerisation in einem Zwei-Elektroden-Aufbau auf Mikroelektroden abgeschieden. Das Monomer 3,4-ethylenedioxythiophene (EDOT) und Sodium polystyrenesulfonate (NaPSS) (Molargewicht = 70 000 g/mol, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen) wird als eine wässrige Lösung aus 10 mM EDOT in 2 g/100ml NaPSS nach Tabelle 6.10 präpariert. Die Herstellung des Monomers erfolgt in zwei Schritten. Zuerst wird eine 2%-NaPSS-Dispersion angesetzt, die anschließend verwendet wird, um die 10 mMol EDOT-Dispersion in 2% NaPSS herzustellen. Durch dieses Vorgehen entsteht eine leicht trübe, gelbliche Dispersion, die anschließend bis zur Verwendung bei 10°C gelagert wird.

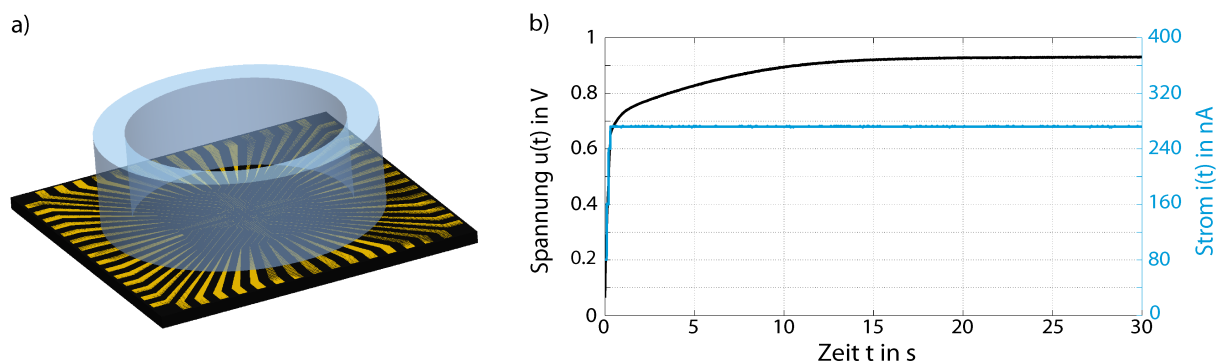
**Tabelle 6.10:** Parameter zur Herstellung einer 10 mMol EDOT-Dispersion in 2%NaPSS [794].

Schritt	Parameter Abkürzungen: MR = Magnetrührer, US = Ultraschall
Herstellen einer 2%-NaPSS-Dispersion (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10 g NaPSS unter ständigem Rühren in 300 ml DI-Wasser lösen. Das Wasser wird in 3 Schritten mit je 100 ml hinzugegeben.</li><li>• MR: 10 min um eine homogene NaPSS-Dispersion zu erhalten.</li><li>• US: 20 min zum Entfernen möglicher Akklumate</li><li>• Auffüllen des Volumens auf 500 ml, wodurch eine 2% NaPSS-Lösung entsteht.</li><li>• MR: 60 min</li></ul>
Herstellen einer 10 mMol EDOT-Dispersion in 2% NaPSS	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hinzufügen von 0,711 g EDOT (Dichte bei 25°C = 1,333 g/ml) oder 533 µl zu 500 ml 2% NaPSS-Lösung. Die farblosen Tropfen sinken auf den Boden der Flasche ab.</li><li>• 3 mal abwechselnd MR und US (je 10 min)</li></ul>

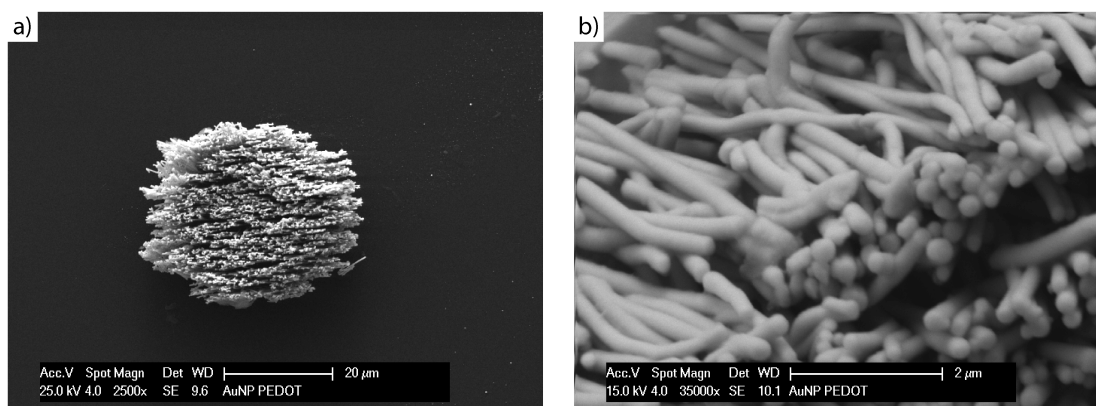
Die selektive Polymerisation des Monomers EDOT:NaPSS in PEDOT:PSS und Abscheidung an den nanostrukturierten Mikroelektroden erfolgt elektrochemisch. Auf vereinzelte MEAs wird ein Ring aus Polydimethylsiloxan (PDMS) geklebt, um wie in Abbildung 6.11a dargestellt, ein hinreichend großes Volumen für die Elektropolymerisation zu schaffen. Diese Kavität wird mit der wässrigen Monomerlösung gefüllt und ein als Kathode geschaltetes Platingeflecht als Referenz-/Gegenelektrode in diese getaucht. Die Mikroelektroden werden mit der Anode verbunden und dienen als Arbeitselektroden, auf denen das Polymer abgeschieden wird. Die Polymerisation erfolgt galvanostatisch bei einer Stromdichte von 0,5 mA/cm<sup>2</sup> [794, 813, 814], wobei die höhenabhängige Oberfläche der Gold-Submikrodrähte mit berücksichtigt werden muss (vgl. Abschnitt 5.4) und einer konstanten Temperatur von 27°C (VersaSTAT 4, Princeton Applied Research, Oak Ridge, USA). Bei der Abscheidung von PEDOT muss darauf geachtet werden, dass die Räume zwischen einzelnen Submikrodrähten nicht vollständig vom Polymer gefüllt werden. Ist dies der Fall, würde die



Oberfläche der Gold-Drähte nicht zu einer elektrochemischen Kopplung beitragen und lediglich die einhüllende Fläche der Mikroelektrode könnte berücksichtigt werden. Da die Polymerschicht mit der geflossenen Ladung, also mit der Zeit ( $i(t) = Q/t$ ), immer dicker wird [793], sollte die geflossene Ladung streng kontrolliert werden. Typische Strom- und Spannungskurven in Abhängigkeit von der Zeit sind in Abbildung 6.11b dargestellt und entsprechen dem zu erwarteten Verhalten bei galvanostatischer Abscheidung (vgl. Tabelle 4.3 Zeile 2). Resultierende Mikroelektrodenarrays mit  $12\text{ }\mu\text{m}$  hohen Gold-Submikrodrähten mit PEDOT, das bei einer Stromdichte von  $0,5\text{ mA/cm}^2$  und mit einer Ladung von  $20\text{ mC/cm}^2$  abgeschieden wurde, sind in Abbildung 6.12 dargestellt.



**Abbildung 6.11:** Elektropolymerisation des Monomers EDOT zu PEDOT:PSS. a) Schematischer Versuchsaufbau. Ein Ring aus Polydimethylsiloxan (PDMS, Sylgard 184, Dow Corning GmbH, Wiesbaden) wird auf einen vereinzelt MEA geklebt. Das Volumen wird mit der präparierten Monomerlösung (vgl. Tabelle 6.10) gefüllt. b) Typische Strom- und Spannungskennlinien bei der Polymerisation in Abhängigkeit von der Zeit entsprechen dem zu erwarteten Verhalten bei galvanostatischer Abscheidung.



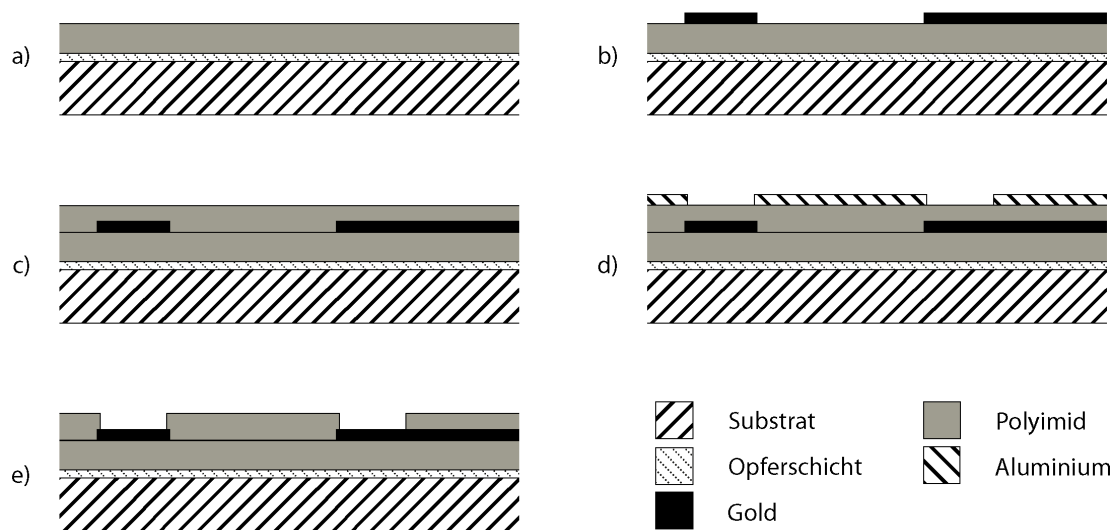
**Abbildung 6.12:** Mikroelektrodenarrays mit Elektroden aus PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten. a) REM-Aufnahme einer mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodraht-Mikroelektrode. b) Eine Vergrößerung zeigt, dass die Zwischenräume zwischen einzelnen Drähten nicht vom Polymer gefüllt und damit noch zugänglich für Ionen sind.

Auflicht-Mikroskopaufnahmen werden mit einem Leica DMLM (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar) gemacht, Raster-Elektronen-Mikroskopaufnahmen mit einem FEI/Philips XL 30 FEG (FEI, Hillsboro, USA). Deutlich ist zu erkennen, dass die Zwischenräume nicht vollständig gefüllt sind und somit die gesamte Oberfläche für eine elektrochemische Kopplung genutzt werden kann. Weiter ist zu erkennen, dass die PEDOT-beschichteten Submikrodrähte im Vergleich zu unbeschichteten Drähten (vgl. Abb. 6.10) eine veränderte, leicht rauere Oberflächenbeschaffenheit aufweisen.

Eine höhere Rauheit bedeutet auch gleichzeitig eine höhere Oberfläche, die genutzt werden kann. Da zu erwarten ist, dass die Rauheit von der während der Polymerisation geflossenen Ladung abhängt, soll dieser Zusammenhang sowohl für planare Elektroden als auch für Elektroden mit Gold-Submikrodrähten in Abschnitt 7.3.2 untersucht werden.

#### 6.4 FlexMEA - Integration auf flexible Substrate

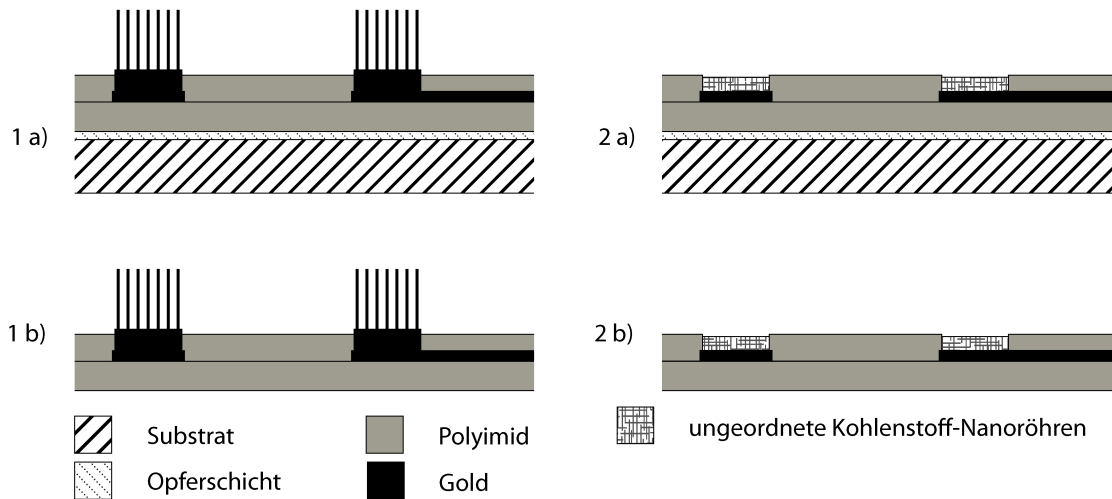
Nerven sind sehr empfindlich und neuronales Gewebe kann leicht durch starre Implantate beschädigt werden. Flexibilität ist daher besonders bei Neuroimplantaten eine äußerst wichtige Eigenschaft, da der mechanische Stress auf das Nervengewebe dadurch deutlich reduziert werden kann [392, 815, 816]. Polymere erweisen sich hierbei als Materialklasse mit sehr positiven Eigenschaften, wie hohe Langzeitstabilität, gute Biokompatibilität, gute elektrische Isolationsfähigkeit und Flexibilität [811]. Besonders Polyimid eignet sich hierbei nicht nur hervorragend als Isolations- sondern auch als Trägermaterial [817, 818] und ist daher in der Implantatsforschung ein oft eingesetztes Material [226, 233, 819, 820]. Da Polyimide jedoch bei Temperaturen von etwa 600°C zersetzt werden, kann dieses Material nur bei Herstellungsmethoden verwendet werden, die keine derart hohen Temperaturen benötigen. Somit können lediglich Gold-Nanodrähte bzw. Gold-Submikrodrähte und ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren in flexible Mikrosysteme integriert werden. Hierzu wird, wie in Abbildung 6.13 dargestellt, auf einem Siliziumsubstrat zuerst eine Opferschicht von 600 nm Siliziumdioxid hergestellt [821].



**Abbildung 6.13:** Fertigungsprozess flexibler Mikroelektrodenarrays. a) Auf ein Siliziumsubstrat wird eine 600 nm dicke Opferschicht aus Siliziumdioxid und anschließend eine 10 µm dicke Schicht Polyimid abgeschieden. b) Darauf werden die metallischen Leiterbahnen und Mikroelektroden durch einen Lift-off-Prozess strukturiert. c) Als Passivierungsschicht wird eine 5 µm dicke Schicht Polyimid abgeschieden. d)-e) Nach Abscheiden und Strukturierung einer Hartmaske aus Aluminium wird das Polyimid an den Mikroelektroden und den Bondpads geätzt.

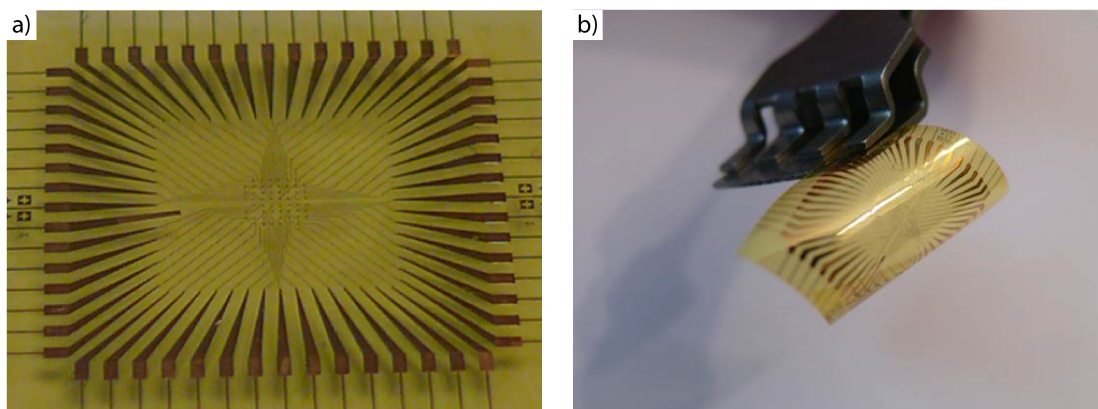
Auf diese wird anschließend eine dünne, nach Aushärten 10 µm dicke Schicht Polyimid (PI 2574, Hitachi Chemical DuPont MicroSystems GmbH, Neu-Isenburg) aufgebracht und ausgehärtet (Abb. 6.13a). Auf dieser Schicht werden anschließend die metallischen (10 nm Chrom, 100 nm Gold und 50 nm Aluminium) Mikroelektrodenarrays durch ein Lift-off-Verfahren strukturiert (Abb. 6.13b, vgl. Abschnitt 6.2.1). Das Aluminium dient dabei als Stoppschicht beim reaktiven Ionenätzen und verhindert Defekte an den Goldelektroden. Die Isolationsschicht wird aus

einer 5  $\mu\text{m}$  dicken Schicht Polyimid (PI 2574) hergestellt (Abb. 6.13c), auf der eine Aluminium-Hartmaske nasschemisch strukturiert wird (Abb. 6.13d) und die anschließend durch Trockenätzen an den Elektroden und Bondpads geöffnet wird (Abb. 6.14e, vgl. Abschnitt 6.2.2). Die anschließende Mikrointegration von ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren und Gold-Submikrodrähten erfolgt nach den bereits beschriebenen Prozessparametern (vgl. Abschnitte 6.2 und 6.3). Nach erfolgter Integration der Nanostrukturen (Abb. 6.14 1a und 2a) und Vereinzeln der Chips wird die Opferschicht durch gepufferte Flusssäure vollständig entfernt, wodurch die flexiblen MEAs aufschwimmen (Abb. 6.14 1b und 2b). Nach Entnahme aus dem Flusssäurebad werden die Chips gründlich in Reinstwasser gespült und getrocknet. Auch hier ist zu beachten, dass die Mikroelektroden durch den Ätzprozess leicht auf einen Durchmesser von ca. 40  $\mu\text{m}$  vergrößert werden.



**Abbildung 6.14:** Integration von Nano- und Submikrostrukturen in flexible Mikroelektrodenarrays. 1a) Gold-Submikrodrähte bzw. 2a) ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren werden auf die Mikroelektroden integriert. 1b) und 2b) Durch Entfernen der Opferschicht lösen sich die flexiblen Mikroelektrodenarrays vom Trägersubstrat.

Beispielhaft ist ein resultierendes flexibles Mikroelektrodenarray mit Gold-Submikrodraht-Elektroden in Abbildung 6.15 dargestellt.

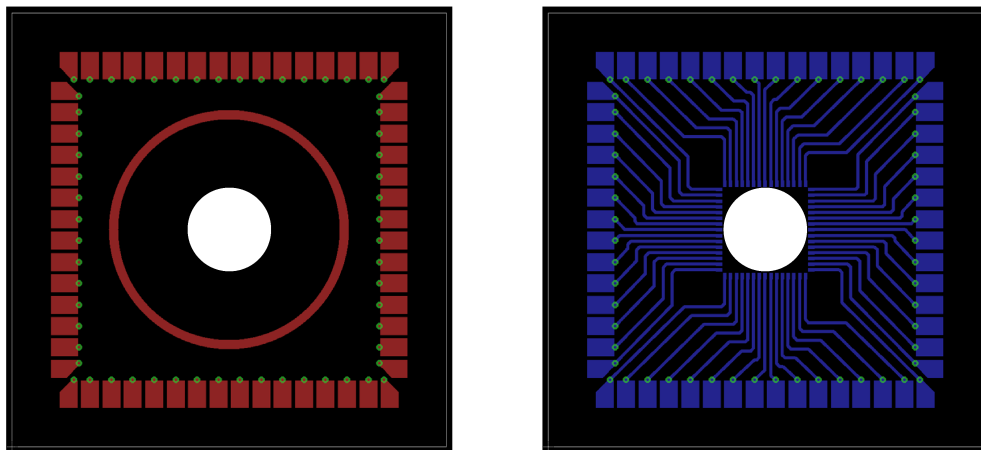


**Abbildung 6.15:** Flexibles Mikroelektrodenarray auf Polyimidbasis. a) Mikroelektrodenarray auf einem Trägersubstrat. b) Wird dieses Mikroelektrodenarray mit einer Pinzette angehoben, wird die Flexibilität deutlich.

## 6.5 Aufbau- und Verbindungstechnik

Damit die gefertigten und vereinzelt Mikroelektrodenarrays für elektrophysiologische Versuche verwendet werden können, müssen diese nach dem Technologieprozess, wie in Tabelle 6.11 zusammengefasst, mit einer Trägerplatine verbunden werden (Beta LAYOUT GmbH, Aarbergen). Die darauf befindlichen Leiterbahnen stellen eine Verbindung zur Makrodimension her und erlauben die Kontaktierung der Mikroelektroden mittels Kontaktstiften mit Verstärkern. Das Layout dieser Leiterplatte ist in Abbildung 6.16 dargestellt, wobei die Seitenlänge der quadratischen Platinen 49 mm beträgt. Zur Kontaktierung der MEAs mit der Platine wird auf die inneren Kontaktpads um die zentrale 9,2 mm Bohrung an der Unterseite der Platine Silberleitkleber (PC3000, Heraeus, Hanau) selektiv über eine Rakelmaske aufgebracht. Mikroelektrodenarrays werden anschließend mit einem Flip Chip Bonder (Fineplacer Pico, Finetech GmbH & Co. KG, Berlin) exakt über den Kontaktpads positioniert und mit ihnen kontaktiert. Nach Absetzen der Chips auf den Kleberdepots erfolgt das thermische Aushärten des Klebers.

Auf der Platine wird weiter mit Hilfe eines Glasrings (Außendurchmesser = 26 mm, Innendurchmesser = 21 mm, Höhe = 6 mm) eine genügend große Kavität erzeugt, die mit Zellkulturmedium gefüllt werden kann. Dieser wird mit PDMS (Sylgard 184, Dow Corning GmbH) auf der Markierung der Leiterplatte aufgeklebt. Da jedoch das Platinenmaterial FR4 nicht biokompatibel ist und nicht mit Zellkulturmedium in Kontakt kommen sollte, muss dieses noch mit einem biokompatiblen Material isoliert werden. Hierzu wird ein zweiter Glasring, der ca. 1 mm höher als die Platine dick ist und einen Außendurchmesser von 9 mm, einen Innendurchmesser von 7 mm und eine Höhe von 3 mm besitzt, mit PDMS auf das vereinzelt Mikroelektrodenarray in die zentrale Bohrung geklebt. Nach Fixierung der beiden Glasringe durch thermisches Aushärten kann der Zwischenraum zwischen den beiden Glasringen ebenfalls mit PDMS gefüllt werden, das anschließend wieder thermisch gehärtet werden muss.



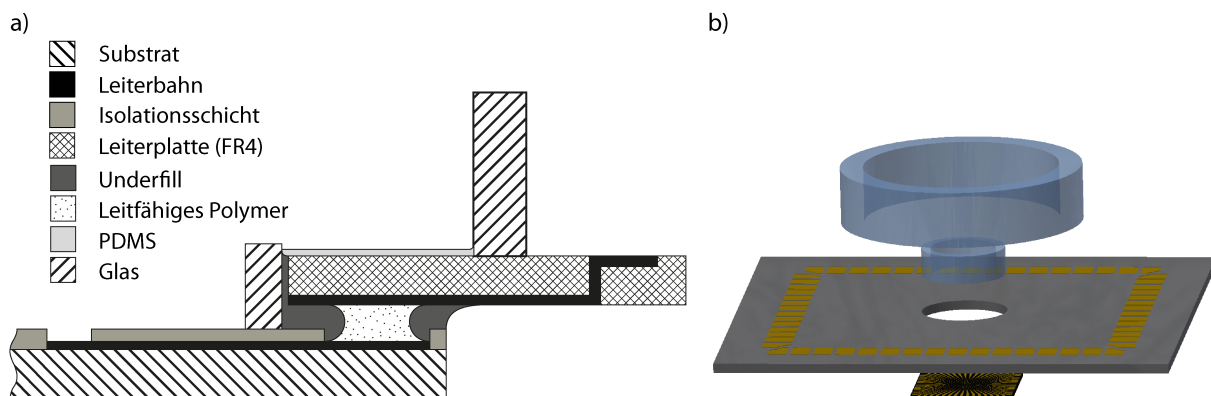
**Abbildung 6.16:** Leiterplattenlayout für die Aufbau- und Verbindungstechnik von Mikroelektrodenarrays. Links ist die Oberseite, rechts die Unterseite dargestellt. Die Kantenlänge der quadratischen Platine beträgt 49 mm, die zentrale Bohrung hat einen Durchmesser von 9,2 mm. Die äußeren Kontaktpads der Platine, die der Kontaktierung mit Verstärkern dienen, haben eine Größe von 3,2 mm x 2,1 mm.

Damit die elektrische Kontaktierung zwischen Mikroelektrodenarray und Leiterplatte nicht gleichzeitig die mechanische Kontaktierung ist, wird das MEA schließlich mit einem Underfill (Polytec EP 630, Polytec PT GmbH, Waldbronn) an der Platine fixiert, welches durch Tempern gehärtet wird.

**Tabelle 6.11:** Parameter zur Aufbau- und Verbindungstechnik von Mikroelektrodenarrays.

Schritt	Parameter
	Abkürzungen: AH = Aushärten, KO = Konvektionsofen, RP = Ruhepause, RT = Raumtemperatur
Kontaktierung des Chips mit einer Leiterplatte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aufrakeln von leitfähigem Polymer PC3000 (Heraeus, Hanau) auf die Kontaktflächen der Leiterplatte</li> <li>Justage und Bonden des Chips (Fineplacer Pico, Finetech GmbH &amp; Co. KG, Berlin)</li> <li>AH: 20 min bei 120°C (KO)</li> </ul>
Aufbringen von Glasringen zur Schaffung eines Volumens für Zellkulturmedium	<ul style="list-style-type: none"> <li>PDMS Sylgard 184 (Dow Corning GmbH, Wiesbaden) ansetzen und in Vakuum blasenfrei ziehen</li> <li>Glasring (Außen-Ø = 9 mm, Innen-Ø = 7 mm, Höhe = 3 mm) in die Öffnung der Leiterplatte auf den Chip kleben</li> <li>Glasring (Außen-Ø = 26 mm, Innen-Ø = 21 mm, Höhe = 6 mm) auf die Markierung der Leiterplatte kleben</li> <li>AH: 10 min bei 100°C (KO)</li> <li>Leiterplatte zwischen den Ringen mit PDMS bedecken</li> <li>AH: 20 min bei 100°C (KO)</li> </ul>
Underfilling des Chips zur mechanischen Verstärkung der Verbindung zwischen Chip und Leiterplatte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Underfill aufbringen EP 630 (Polytec PT GmbH, Waldbronn)</li> <li>RP: 5 min bei RT</li> <li>AH: 20 min bei 120°C (KO)</li> </ul>

In Abbildung 6.17 ist ein schematischer Querschnitt durch einen vollständig aufgebauten MEA-Chip und eine Explosionszeichnung dargestellt. Hierbei ist lediglich eine planare Goldelektrode auf einem Glassubstrat gezeigt, jedoch verläuft die Aufbau- und Verbindungstechnik aller realisierten Mikroelektrodenarrays analog.



**Abbildung 6.17:** Schema des vollständig aufgebauten Mikroelektrodenarray-Chips. a) Das 14 mm x 14 mm Mikroelektrodenarray wird mit einer Silberleitpaste elektrisch mit einer Leiterplatte verbunden. Die beiden Glasringe werden mit PDMS fixiert und der Zwischenraum ebenfalls mit PDMS bedeckt. Die mechanische Verbindung wird schließlich durch einen Underfill-Kleber sichergestellt. b) Explosionszeichnung des vollständig aufgebauten Mikroelektrodenarray-Chips.



---

## 7 Charakterisierung der Mikroelektrodenarrays

---

An der Grenzfläche zwischen einem Elektrolyten und einer Elektrode treten verschiedene elektrochemische Teilschritte auf, wie beispielsweise Stofftransport, Adsorption und Elektronendurchtritt. Die Überlagerung dieser einzelnen Teilschritte bestimmt das Strom-Spannungsverhalten der Elektrode und kann wie in Kapitel 3 geschehen, mit einem elektrischen Ersatzschaltbild beschrieben werden. Mit Hilfe von elektrochemischen Methoden, wie die hier vorgestellte Impedanzspektroskopie und zyklische Voltammetrie, die auch Zyklovoltammetrie genannt wird, können Oberflächenprozesse an Elektroden untersucht und charakterisiert werden. Dadurch lassen sich experimentell die in Abschnitt 5.4 theoretisch betrachteten Impedanzspektren aufnehmen und mit diesen vergleichen. Weiter lässt sich über eine Bestimmung der Gleichstromkapazität exakt die relative Oberflächenzunahme bestimmen. Da jedoch die experimentell bestimmbaren Elektrodeneigenschaften stark von der Güte der Passivierungsschicht abhängt, soll diese zuerst für die eingesetzten Materialien untersucht werden (Abschnitt 7.1). Anschließend wird der Oberflächenzugewinn durch Messung der Gleichstromeigenschaften (Abschnitt 7.2) sowie die Wechselstromeigenschaften (Abschnitt 7.3) experimentell bestimmt. Abschließend wird in Abschnitt 7.4 die Stabilität dieser Eigenschaften bei mechanischer und chemischer Belastung beschrieben.

---

### 7.1 Qualität der Isolationsschicht

---

Die Passivierungsschicht isoliert die elektrischen Leiterbahnen vom Elektrolyten und stellt somit sicher, dass eine elektrochemische Kopplung zu einer Zelle lediglich an den freigelegten Mikroelektroden erfolgt. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass diese Schicht defektfrei ist und dies auch in einer physiologischen Umgebung bleibt. Die Qualität der Passivierungsschicht wird in dieser Arbeit durch die Anzahl von Defektstellen der drei verwendeten Materialien Siliziumdioxid, Polyimid und SU-8 bewertet. Befindet sich Elektrolyt in Kontakt mit einer leitfähigen Schicht, so wird dieser bei Anlegen einer hinreichend hohen Spannung zersetzt, wodurch Defektstellen durch Gasentwicklung sichtbar gemacht werden [822, 823]. Da es möglich ist, dass Elektrolyt mit der Zeit in die Passivierungsschicht eindringt, sollen präparierte Substrate unter physiologischen Bedingungen bei 37°C und gesättigter Atmosphäre in Elektrolyt gelagert und die Entwicklung der Defekte über die Zeit untersucht werden.

---

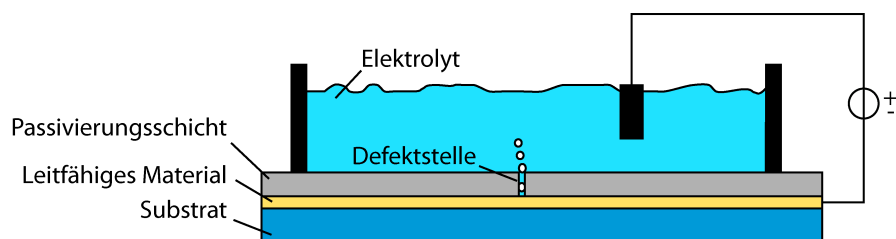
#### 7.1.1 Versuchsaufbau

---

Auf ein Substrat wird eine ganzflächige, leitfähige Schicht aufgebracht und auf diese dann die zu untersuchende Passivierungsschicht. Auf ein Silizium/Siliziumdioxidsubstrat wird eine dotierte Poly-Silizium-Schicht aufgebracht (vgl. Abschnitt 6.1), die anschließend thermisch oxidiert wird. Auf das Substrat wird Haftvermittler und Photoresist aufgeschleudert, der wiederum an einer kleinen Stelle im Randbereich geöffnet wird. An dieser Stelle wird anschließend das 90 - 100 nm dicke Oxid durch Ätzen in gepufferter Flusssäure entfernt. Nach Entfernen des Photolacks kann die leitfähige Schicht Poly-Silizium kontaktiert und die Qualität der Passivierungsschicht untersucht werden. Auf ein Glassubstrat wird die verwendete Metallschicht 10 nm Chrom und 100 nm Gold aufgedampft und auf diese entweder 5 µm dicke Schicht Polyimid oder eine 5 µm dicke Schicht SU-8 aufgeschleudert. Nach Aushärten wird für eine spätere elektrische Kontaktierung das Isolationsmaterial im Randbereich an einer kleinen Stelle mechanisch entfernt. Polyimid und SU-8



sind dabei auf 100 mm-Scheiben prozessiert, SiO<sub>2</sub> auf 14 mm x 14 mm-Substraten. Wie in Abbildung 7.1 dargestellt, wird auf das präparierte Substrat mit PDMS ein Polystyrol-Ring geklebt, der ein Volumen schafft, welches nach Härten des PDMS mit Elektrolyt gefüllt werden kann. Als Elektrolyt wird eine physiologische, phosphatgepufferte Salzlösung (PBS, c.c.pro GmbH, Oberdorla) eingesetzt. Als Anode einer Gleichstromquelle befindet sich ein Metalldraht im Elektrolyten und die leitfähige Schicht auf dem Substrat wird als Kathode verbunden.



**Abbildung 7.1:** Schematische Zeichnung des Messaufbaus zur Charakterisierung der Passivierungsschichten.

Am ersten Messtag wird die Spannung von 3 V schrittweise auf 20 V erhöht und die Defektstellen gezählt. An den folgenden Tagen wird die Messung lediglich bei einer Spannung von 20 V durchgeführt.

## 7.1.2 Ergebnisse

Weder Polyimid noch SU-8 weisen bei keiner der angelegten Spannungen von 3, 5, 10, 15 und 20 V Defektstellen auf. Bei SiO<sub>2</sub> können lediglich bei einer Spannung von 20 V aufsteigende Blasen beobachtet werden und es ergibt sich eine Fehlerdichte von 1 cm<sup>-2</sup>. Werden die Substrate bei physiologischen Bedingungen gelagert, ändert sich die Fehlerdichte teilweise. Die Entwicklung der Defektstellendichten über die Zeit ist in Tabelle 7.1 zusammengefasst.

**Tabelle 7.1:** Dichte der Defektstellen in cm<sup>-2</sup> bei einer angelegten Spannung von 20 V in Abhängigkeit von der Zeit. Selbst nach 28 Tagen ist die Defektdichte bei allen Passivierungsschichten akzeptabel. SU-8 weist auch nach 4 Wochen keinerlei Defekte auf und ist damit die beste Isolationsschicht.

Material	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
SiO <sub>2</sub>	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
PI 2574	0	0	0,02	0,04	0,04	0,04	0,04	0,06	0,06	0,06	0,06
SU-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

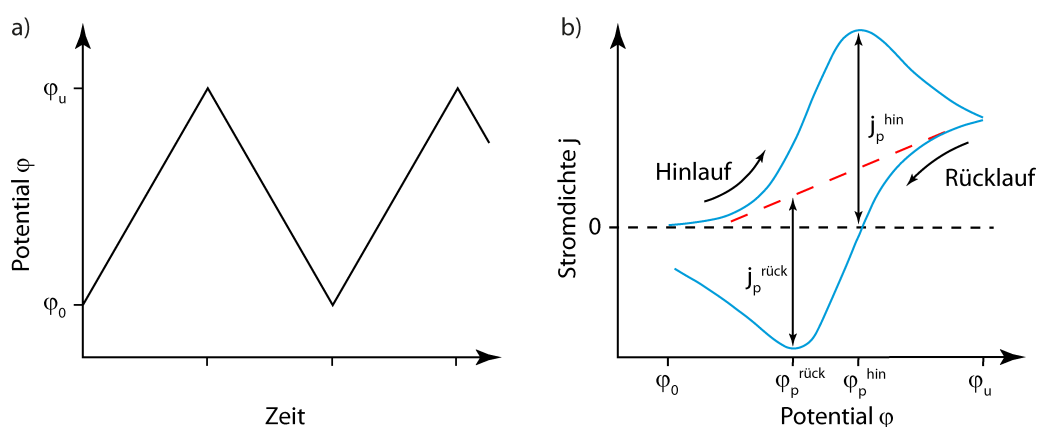
Alle drei Materialien sind damit akzeptabel für *in-vitro*-Anwendungen, jedoch erweist sich SU-8 als stabilste elektrische Passivierungsschicht, da selbst nach 28 Tagen keine Defektstellen detektiert werden können.

## 7.2 Gleichstromeigenschaften

Wird an eine Elektrode, die sich in einem Elektrolyten befindet, eine Gleichspannung angelegt, so lädt sich die zuvor gebildete Doppelschicht gemäß  $C = \frac{Q}{U}$  auf. Das Gleichstromverhalten der Elektrode kann bestimmt werden, wenn diese Spannung langsam verändert und der resultierende Strom gemessen wird. Da die angelegte Spannung zyklisch variiert wird, wird diese Methode

als zyklische Voltammetrie oder Zyklovoltammetrie bezeichnet. Die hiermit ermittelbare Gleichstromkapazität hängt von der Fläche und damit auch der Rauheit der Elektrode ab [824]. Die zyklische Voltammetrie ist eine Drei-Elektroden-Messtechnik, bei der die Spannung zwischen einer Arbeitselektrode und einer nicht stromführenden Referenzelektrode zyklisch mit einer konstanten Vorschubgeschwindigkeit verändert wird, die je nach Versuchsaufbau und -ziel im Bereich von 0,05 - 200 000 V/s liegt. Die Potentialdifferenz zwischen Arbeits- und Referenzelektrode wird ausgehend von einem Startpotential  $\varphi_0$  zeitlich linear verändert bis zum Erreichen eines Umkehrpotentials  $\varphi_u$ , von dem es wiederum linear auf das Startpotential zurückgeführt wird (Abb. 7.2a). Der resultierende Strom bzw. die Stromdichte wird zwischen der Arbeits- und einer Gegenelektrode gemessen. Als maximale Amplituden des Potentials wird meist ein Wert knapp unterhalb des Zersetzungspotentials des verwendeten Lösungsmittels gewählt. Für wässrige Lösungen liegt das Potential oft zwischen der  $H_2$ - und der  $O_2$ -Entwicklung. Die Vorschubgeschwindigkeit, die auch als Scanrate bezeichnet wird, ergibt sich zu  $v = |d\varphi/dt|$ .

Die angelegte Spannung initiiert eine kapazitive Ladungsverschiebung sowie ggf. einen Ladungstransfer an der Arbeitselektrode. Der sich dadurch ergebende Strom, der zwischen Arbeits- und Gegenelektrode fließt und proportional zu den abgelaufenen Reaktionen ist, wird gemessen und aufgezeichnet. Mit der zyklischen Voltammetrie können damit chemische Reaktionen an den Elektroden nachgewiesen und getestet werden, ob diese reversibel sind. Darüber hinaus können Informationen über die Menge der elektroaktiven Spezies an der Elektrode und die Stabilität der Elektrode gewonnen werden. Die sich ergebenden Messkurven werden Voltammogramme genannt und sind abhängig von der Vorschubgeschwindigkeit sowie Größe und Oberflächenbeschaffenheit der Arbeitselektrode [256]. Ein beispielhaftes Zyklovoltammogramm ist in Abbildung 7.2b dargestellt.



**Abbildung 7.2:** Spannungs- und Stromdichteverlauf der Zyklovoltammetrie. a) Die Spannung zwischen Arbeits- und Referenzelektrode wird zwischen den beiden Potentials  $\varphi_0$  und  $\varphi_u$  zyklisch linear verändert. b) Ein beispielhaftes Zyklovoltammogramm zeigt die Stromdichte zwischen Arbeits- und Gegenelektrode in Abhängigkeit vom durchlaufenden Potential. Redoxreaktionen können durch spezifische Stromdichtepeaks  $j_p^{hin}$  bzw.  $j_p^{rück}$  identifiziert werden. Die Strom-Basislinie für den Potentialrücklauf ist rot gestrichelt dargestellt.

In den meisten Messumgebungen wird eine stationäre Arbeitselektrode verwendet, die in einen ruhenden Elektrolyten eintaucht und an der alle interessierenden Prozesse stattfinden. Abhängig vom angelegten Potential finden unmittelbar an der Oberfläche der Arbeitselektrode Redoxreaktionen statt. Weitere elektroaktive Spezies gelangen ausschließlich durch Diffusion aus der umgebenden Lösung an die Elektrode [825]. Der Verlauf des Zyklovoltammogramms eines reversiblen Prozesses kann wie folgt erklärt werden: Liegt das Startpotential  $\varphi_0$  unterhalb des Gleichgewichtspotentials des vorliegenden Redoxsystems, fließen zunächst ausschließlich kapazitive Ströme, welche die

elektrochemische Doppelschicht aufladen. Nähert sich das aufgeprägte Potential dem Gleichgewichtspotential, beginnt die Redoxreaktion und ein anodischer Stromfluss durch einen faradayschen Elektronentransfer kann beobachtet werden. Ab einer bestimmten Potentialdifferenz zwischen Elektrode und Elektrolyt liegen direkt an der Grenzfläche keine Spezies mehr vor, die an der Elektrode reagieren könnten und es entsteht eine Nernstsche Diffusionsschicht der Dicke  $\delta_N$ , die sich nach  $\delta_N = \sqrt{\pi D t}$  mit der Zeit ausdehnt. Dies bedeutet, dass der Strom, der in der Zelle fließt, mit voranschreitender Zeit zunehmend durch den Diffusionskoeffizienten der elektroaktiven Spezies bestimmt wird, was zu einem Abfallen des Stroms und damit zu einem Strom-Peak im Voltammogramm führt. Beim Rückführen des Potentials auf den Startwert finden ähnliche Oxidationsprozesse statt, die zu einem Reduktionsstrom führen. Befinden sich im Elektrolyten keine elektrochemisch aktiven Spezies, welche bei Durchlaufen des Potentials an der Elektrode umgesetzt werden könnten, entsprechen die Ströme den zum Auf- bzw. Abbau von Wasserstoff- bzw. Sauerstoff-Chemisorptionsschichten benötigten Strömen, die Deckschichtströme genannt werden. Befinden sich dagegen elektrochemisch aktive Spezies in der Lösung werden die Deckschichtströme von den Faradayschen Strömen der Elektrodenreaktionen überlagert.

Da die Vorschubgeschwindigkeit bestimmt, ob der Prozess an der Elektrode diffusions- oder reaktionsbestimmt abläuft, können anhand einer Serie von typischen Zyklovoltammogrammen mit verschiedenen Vorschubgeschwindigkeiten gleich mehrere charakteristische Parameter bestimmt werden. Sind Austauschstromdichte, Durchtrittsfaktor sowie die elektrochemische Doppelschichtkapazität bekannt, kann das Voltammogramm numerisch berechnet werden. Ebenso können diese Werte aus einem experimentell gewonnenen Voltammogramm bestimmt werden [826]. Die Peakpotentiale  $\varphi_p^{\text{hin}}$  und  $\varphi_p^{\text{rück}}$  sowie deren Differenz  $\Delta\varphi_p$  können direkt aus dem Voltammogramm abgelesen werden. Zur Bestimmung der Peakstromdichten  $j_p^{\text{hin}}$  und  $j_p^{\text{rück}}$  muss eine Strom-Basislinie für den Potentialrücklauf festgelegt werden. Diese kann durch eine Gerade angenähert werden, die sich an den Beginn der Rücklaufkurve annähert [290]. Die differentielle Doppelschichtkapazität pro Fläche  $C_{\text{DC}}^*$  folgt aus  $i = \frac{dQ}{dt} = C \frac{du}{dt}$  und kann nach Formel 7.1 bestimmt werden [280].

$$C_{\text{DC}}^* = \frac{C_{\text{DC}}}{A} = \frac{|i|}{A\nu} \quad (7.1)$$

mit

$\nu$  = Vorschubgeschwindigkeit

$$[\nu] = \frac{\text{V}}{\text{s}}$$

$A$  = Geometrische Grundfläche der Elektrode

$$[A] = \text{m}^2$$

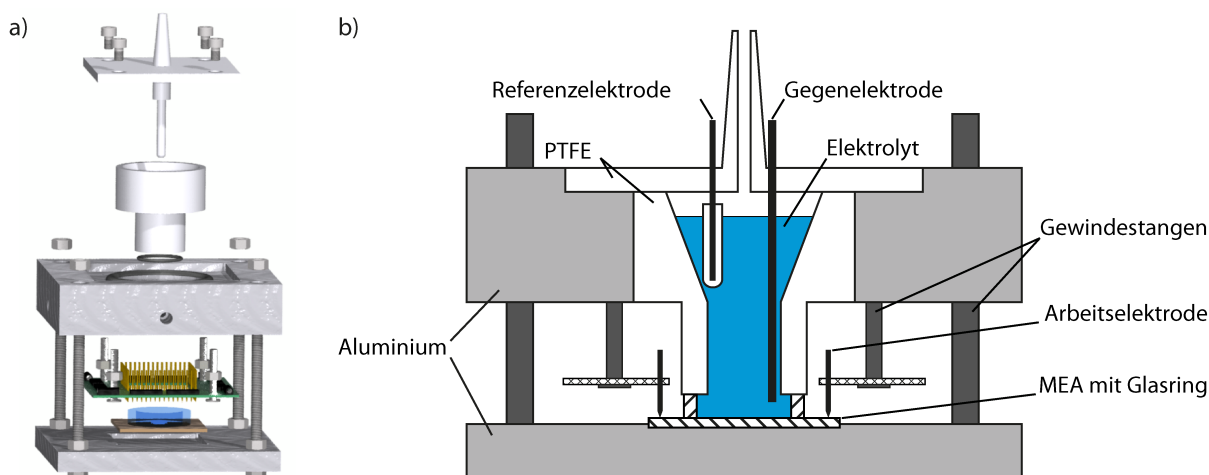
Wird  $\Delta i$  zwischen der hinlaufenden und rücklaufenden Kurve bestimmt, muss noch der Faktor 2 berücksichtigt werden und  $C_{\text{DC}}^*$  wird nach Gleichung 7.2 bestimmt.

$$C_{\text{DC}}^* = \frac{C_{\text{DC}}}{A} = \frac{|\Delta i|}{2A\nu} \quad (7.2)$$

## 7.2.1 Versuchsaufbau

Da die Zyklovoltammetrie besonders anfällig gegenüber Unreinheiten ist, sollte bei der experimentellen Durchführung auf Reproduzierbarkeit geachtet werden. Um diese zu gewährleisten, erfolgen alle Messungen in einer Messkammer, die in Abbildung 7.3 schematisch dargestellt ist. An der Messkammer wird von unten eine Platine mit insgesamt 60 Federkontaktstiften befestigt. Wird ein MEA in die Vorrichtung eingespannt, drücken diese Kontaktstifte auf die Kontaktflächen der Mikroelektroden. Gleichzeitig wird die aus Teflon gefertigte Elektrolytkammer über

einen O-Ring (Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuk, EPDM) mit dem Glasring des Chips verbunden und die Kavität somit vergrößert. Das dadurch entstandene Volumen wird mit Elektrolyt gefüllt und anschließend mit einem Teflon-Deckel verschlossen. An diesem Deckel ist zum einen eine Ag/AgCl-Referenzelektrode (RE-6, BASi - Bioanalytical Systems, Inc., West Lafayette, USA) und zum anderen ein Platingeflecht als Gegenelektrode angebracht, die in den Elektrolyten eintauchen, sobald dieser montiert wird. Die einzelnen Federkontaktstifte können über Dip-Switches zugeschaltet und mit dem Messgerät verbunden werden, sodass beliebig viele Mikroelektroden gleichzeitig vermessen werden können.

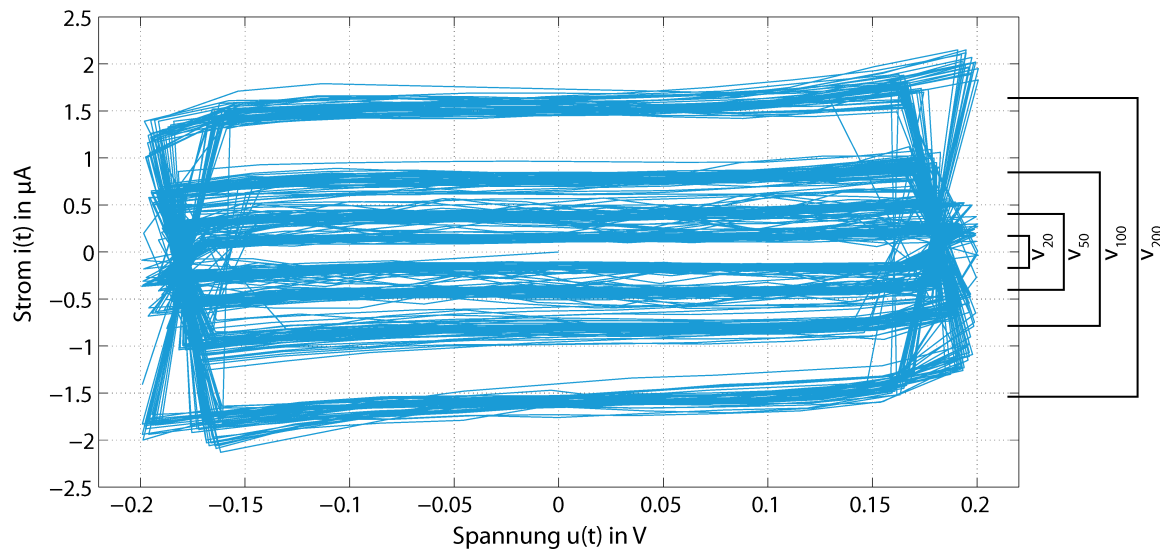


**Abbildung 7.3:** Schematische Darstellung der elektrochemischen Kammer für Zyklovoltammetrie. a) Explosionszeichnung der Kammer, b) Vollständig montierte Kammer. Die Elektroden eines MEAs werden über Federkontaktstifte kontaktiert. Gleichzeitig wird das Volumen durch eine Teflon-Kammer vergrößert. In dieses Volumen wird Elektrolyt gefüllt und ein Platingeflecht als Gegenelektrode getaucht. Eine Ag/AgCl-Elektrode wird zusätzlich als Referenzelektrode durch den Deckel in die Kochsalzlösung getaucht.

Zyklovoltammogramme werden in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS, c.c.pro GmbH) bei Raumtemperatur und bei Scangeschwindigkeiten von  $v_{20} = 20 \text{ mV/s}$ ,  $v_{50} = 50 \text{ mV/s}$ ,  $v_{100} = 100 \text{ mV/s}$  und  $v_{200} = 200 \text{ mV/s}$  durchgeführt. Dabei wird das Potential zwischen den Umkehrpotentialen  $-0,2 \text{ V}$  und  $+0,2 \text{ V}$  linear durchlaufen. Bei jeder Vorschubgeschwindigkeit wird immer ein Mittelwert von  $\Delta i$  aus 10 Messungen gebildet und für die Berechnung herangezogen. Für die Versuche werden insgesamt 45 Mikroelektroden kurzgeschlossen und die Gesamtfläche betrachtet. Die jeweilige Kapazität wird als Mittelwert aus insgesamt 200 Zyklen ermittelt und auf eine Fläche von  $1 \text{ cm}^2$  normiert.

## 7.2.2 Ergebnisse

Ein beispielhaftes Zyklovoltammogramm ist in Abbildung 7.4 für PEDOT beschichtete Gold-Submikrodrähte der Höhe  $20,4 \mu\text{m}$  dargestellt. Deutlich ist die Hysterese zwischen Hin- und Rücklauf der Spannung zu erkennen. Ebenso sind die vier verschiedenen Vorschubgeschwindigkeiten an den unterschiedlich ausgeprägten Hysteresekurven zu erkennen, wobei die größte Vorschubgeschwindigkeit zur höchsten Hysterese führt. Die Differenz  $\Delta i$  der Deckschichtströme wird bei der Spannung von  $0 \text{ V}$  ausgewertet. Die Kapazitätsverbesserung wird als Quotient aus der Kapazität von Elektroden mit integrierten Nano- bzw. Submikrostrukturen und der Kapazität von nativen Elektroden gleicher geometrischer Grundfläche angegeben.



**Abbildung 7.4:** Beispielhaftes Zyklovoltammogramm für 45 Mikroelektroden mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten mit einer Höhe von  $20,4\text{ }\mu\text{m}$ . Deutlich sind die vier verschiedenen Vorschubgeschwindigkeiten an den verschiedenen ausgeprägten Hysteresekurven zu erkennen, wobei die größte Vorschubgeschwindigkeit zur höchsten Hysterese führt. Die Differenz  $\Delta i$  der Deckschichtströme wird bei der Spannung von  $0\text{ V}$  ausgewertet.

---

#### MEA - Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

---

Mikroelektrodenarrays mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren als Mikroelektroden erweisen sich als äußerst fragil. Selbst durch vorsichtiges Füllen der Kavität mit Elektrolyt können die CNTs bereits vollständig von den Mikroelektroden gelöst werden. Aus diesem Grund können lediglich Mikroelektroden mit Kohlenstoff-Nanoröhren mit einer Höhe von  $2\text{ }\mu\text{m}$  untersucht werden, nicht aber die Abhängigkeit der elektrochemischen Eigenschaften von der Höhe. Diese Mikroelektroden weisen eine Gleichstromkapazität von  $16,4 \pm 2,3\text{ mF/cm}^2$  auf, was im Vergleich zu planarem Poly-Silizium ( $C_{\text{DC}}^* = 0,17 \pm 0,12\text{ mF/cm}^2$ ) einer Kapazitätsverbesserung von 102 entspricht. Rechnerisch war eine Kapazitätsverbesserung von 91,5 zu erwarten. Die Diskrepanz kann mit einer geringfügig abweichenden Höhe um  $2\text{ }\mu\text{m}$  erklärt werden.

---

#### MEA - Ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

---

Mikroelektroden mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren, die aus einer Dispersion aufgebracht werden, weisen eine Gleichstromkapazität von  $64 \pm 17\text{ mF/cm}^2$  auf, was im Vergleich zu planarem Gold ( $C_{\text{DC}}^* = 0,035 \pm 0,028\text{ mF/cm}^2$ ) einer Kapazitätsverbesserung von 1800 entspricht. Theoretisch war eine Kapazitätsverbesserung von 1357 zu erwarten. Die Diskrepanz kann mit der leichten, prozessbedingten Vergrößerung der Elektrodenflächen beim Ätzen des Polyimids erklärt werden.

---

#### MEA - Gold-Submikrodrähte

---

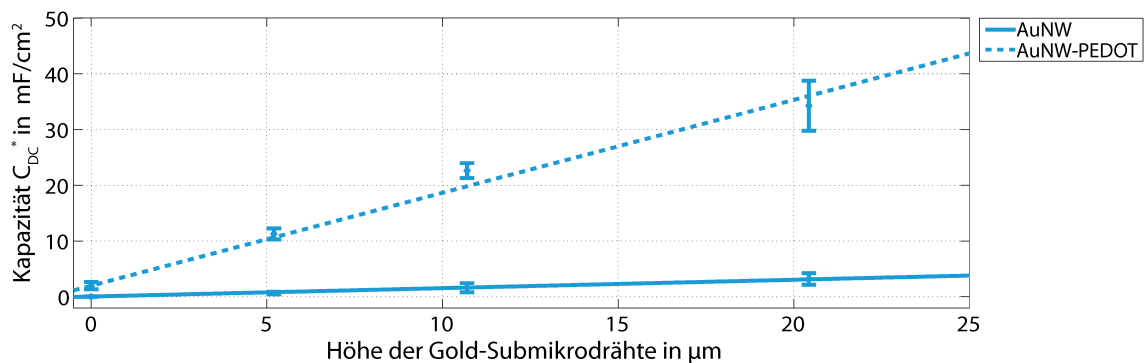
Mikroelektroden mit Gold-Submikrodrähten und mit PEDOT beschichtete Gold-Submikrodrähte weisen wie zu erwarten eine höhenabhängige Gleichstromkapazität auf. Tabelle 7.2 fasst die Ergebnisse der Elektroden zusammen. Bei einer Höhe von  $20,4\text{ }\mu\text{m}$  entspricht die Verbesserung bei

reinen Gold-Submikrodrähten 91. Theoretisch war für diese Höhe eine Kapazitätsverbesserung von 78 zu erwarten. Die über der Erwartung liegende Verbesserung kann dadurch erklärt werden, dass die Submikrodrähte selbst eine Rauheit aufweisen und daher die tatsächliche Oberfläche größer ist als die für glatte Drähte berechnete. Bei PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten kann bei einer Höhe von 20,4  $\mu\text{m}$  eine Kapazitätserhöhung von 979 erreicht werden, einem Wert der etwa 11-mal so groß ist wie die Verbesserung von unbeschichteten Submikrodrähten. Jedoch ist auch zu erkennen, dass dieser Faktor nicht konstant ist. Bei Submikrodrähten mit einer Höhe von 5,4  $\mu\text{m}$  beträgt dieser 17, bei Submikrodrähten mit einer Höhe von 10,7  $\mu\text{m}$  14. Dies bedeutet, dass eine PEDOT-Beschichtung bei kurzen Submikrodrähten einen größeren, relativen Effekt hat als bei langen Submikrodrähten. Die Annahme aus Abschnitt 5.4, dass PEDOT die Kapazität höhenunabhängig um einen Faktor von 10 vergrößert, ist daher nicht zutreffend. Dementsprechend weicht die erwartete Kapazitätserhöhung von der real gemessenen ab.

**Tabelle 7.2:** Gleichstromeigenschaften von Mikroelektroden mit Gold-Submikrodrähten und von Mikroelektroden mit Gold-Submikrodrähten, die mit PEDOT:PSS beschichtet wurden. Die Kapazitätsverbesserung entspricht dem Quotienten aus Kapazität mit PEDOT und Kapazität ohne PEDOT. Die absolute Kapazitätsverbesserung bezieht sich jeweils auf planare, unbeschichtete Mikroelektroden.

Höhe $h$ in $\mu\text{m}$	Kapazität $C_{\text{DC}}^*$ in $\text{mF}/\text{cm}^2$	Kapazitäts- verbesserung	Kapazität mit PEDOT $C_{\text{DC, PEDOT}}$ in $\text{mF}/\text{cm}^2$	Kapazitäts- verbesserung	Absolute Kapazitäts- verbesserung
0 (planar)	$0,035 \pm 0,028$	0 (planar)	$1,98 \pm 0,65$	57	57
5,2	$0,66 \pm 0,24$	19	$11,27 \pm 1,00$	17	322
10,7	$1,61 \pm 0,83$	46	$22,6 \pm 1,3$	14	647
20,4	$3,17 \pm 1,04$	91	$34,3 \pm 4,5$	11	979

Abbildung 7.5 verdeutlicht die experimentell bestimmte, höhenabhängige Gleichstromkapazität  $C_{\text{DC}}^*$  von Gold-Submikrodrähten. Neben der Höhenabhängigkeit ist auch der starke Effekt einer PEDOT-Beschichtung auf die Kapazität zu erkennen, der jedoch bei kurzen Gold-Drähten ausgeprägter ist als bei langen.



**Abbildung 7.5:** Experimentell bestimmte Abhängigkeit der DC-Kapazität  $C_{\text{DC}}^*$  von der Submikrodrahthöhe. Deutlich ist der lineare Zusammenhang zwischen Kapazität und Höhe sowohl bei Gold-Submikrodrähten als auch bei PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten zu erkennen.

### 7.3 Wechselstromeigenschaften

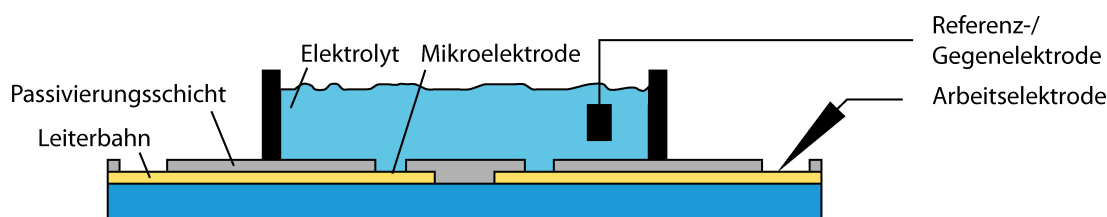
Ist der zwischen Elektrode und Elektrolyt fließende Strom ein Wechselstrom mit einer Frequenz  $f$  bzw. resultiert dieser aus einer angelegten Wechselspannung, so muss die Frequenzabhängigkeit



der erwähnten Teilschritte berücksichtigt werden. Mittels elektrochemischer Impedanzspektroskopie (EIS) wird die komplexe Impedanz einer Elektrode gemessen während diese durch einen sinusförmigen Strom (galvanostatische Schaltung) oder Spannung (potentiostatische Schaltung) beaufschlagt wird. Die Frequenz der Anregung wird dabei in einer großen Bandbreite ( $< 1$  Hz bis  $> 100$  kHz) variiert. Da die I-U-Kennlinie einer typischen Elektrode nicht-linear ist, wird die Amplitude der Anregung so klein gewählt (20 mV rms), dass die Kennlinie in allen Frequenzbereichen pseudo-linear ist [256, 827]. Bei einer potentiostatischen Schaltung wird die Elektrode mit einer Spannung  $U(j\omega) = U_0 e^{j\omega t}$  beaufschlagt und der Strom  $I(j\omega) = I_0 e^{j\omega t + \alpha}$  gemessen. Dieser Strom besitzt die gleiche Frequenz wie die Anregung, ist zu dieser aber um  $\alpha$  phasenverschoben. Der Amplituden- und Phasengang der Elektrode können auf diese Weise ermittelt und darüber hinaus die jeweiligen Wechselstromparameter durch ein Fitten der Daten mit einem Ersatzschaltbild extrahiert werden. Ein vereinfachtes Modell zur Simulation des Impedanzverhaltens ist in Abbildung 5.16 dargestellt. Dieses Modell eignet sich daher auch sehr gut, um die Parameter der Schnittstelle zwischen Elektrode und Elektrolyt durch ein Fitting zu quantifizieren. Der Widerstand modelliert hierbei hauptsächlich den metallischen Widerstand der Leiterbahnen sowie den Elektrolytwiderstand. Das Konstant-Phasenelement modelliert die kapazitive Kopplung zwischen Elektrode und Elektrolyt. Bei Gold-Submikrodrähten und bei PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten kann der Ladungstransferwiderstand  $R_{el}$  vernachlässigt werden [363], bei Kohlenstoff-Nanoröhren hingegen sollte dieser berücksichtigt werden [764].

### 7.3.1 Versuchsaufbau

Experimentell werden die Wechselstromeigenschaften in einer Zwei-Elektroden-Anordnung bestimmt. Wie bei der Abscheidung von PEDOT (vgl. Abschnitt 6.3.5) wird ein Ring aus PDMS auf einen vereinzelt MEA-Chip geklebt und das Volumen anschließend mit PBS als Elektrolyt gefüllt [828]. Wie in Abbildung 7.6 dargestellt wird eine Ag/AgCl-Pelletelektrode (Multichannel Systems, Reutlingen) als Referenz-/Gegenelektrode in den Elektrolyten getaucht. Die Mikroelektroden werden über die Bondpads als Arbeitselektrode kontaktiert.



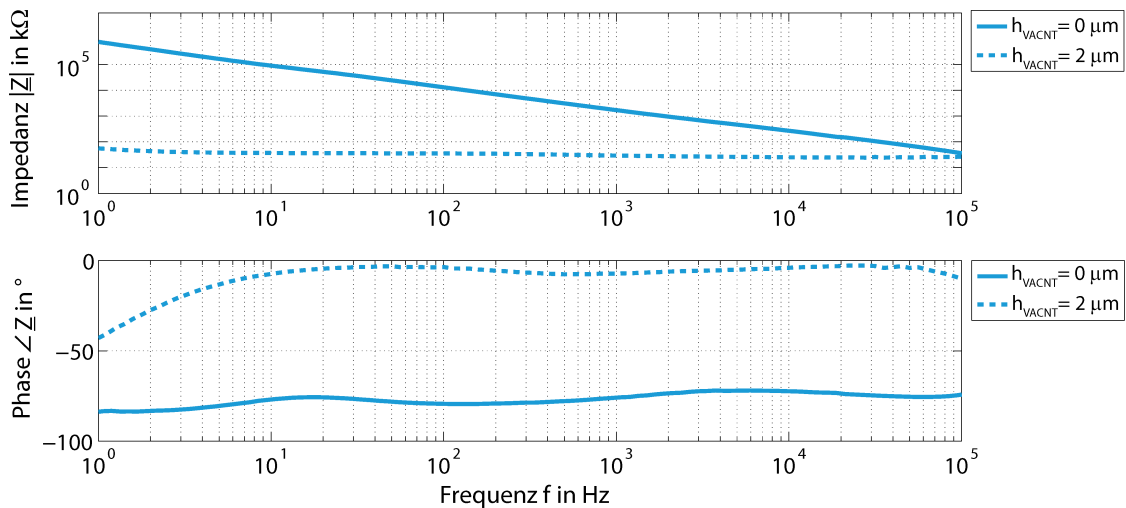
**Abbildung 7.6:** Versuchsanordnung zur elektrochemischen Impedanzspektroskopie. Die Mikroelektrode stellt die Arbeitselektrode dar, der Elektrolyt wird als Referenz-/Gegenelektrode mit einer Ag/AgCl-Elektrode verbunden.

Zwischen Arbeits- und Gegenelektrode wird bei Raumtemperatur schließlich eine Spannung mit einer Amplitude von 20 mV rms und variierender Frequenz angelegt und aus dem resultierenden Strom das Impedanzverhalten bestimmt.

### 7.3.2 Ergebnisse

Aufgenommene Impedanzspektren werden anschließend in ZView (Scribner Associates Inc., Southern Pines, USA) importiert und Parameter des entsprechenden Ersatzschaltbilds damit gefittet. Alle berücksichtigten Parameter hatten einen Fitting-Fehler von weniger als 5%.

Durch Integration von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren kann sowohl die Impedanz als auch die Phase über das gesamte Frequenzspektrum deutlich reduziert werden, wie es in Abbildung 7.7 aus den beiden beispielhaften Impedanzspektren ersichtlich ist.



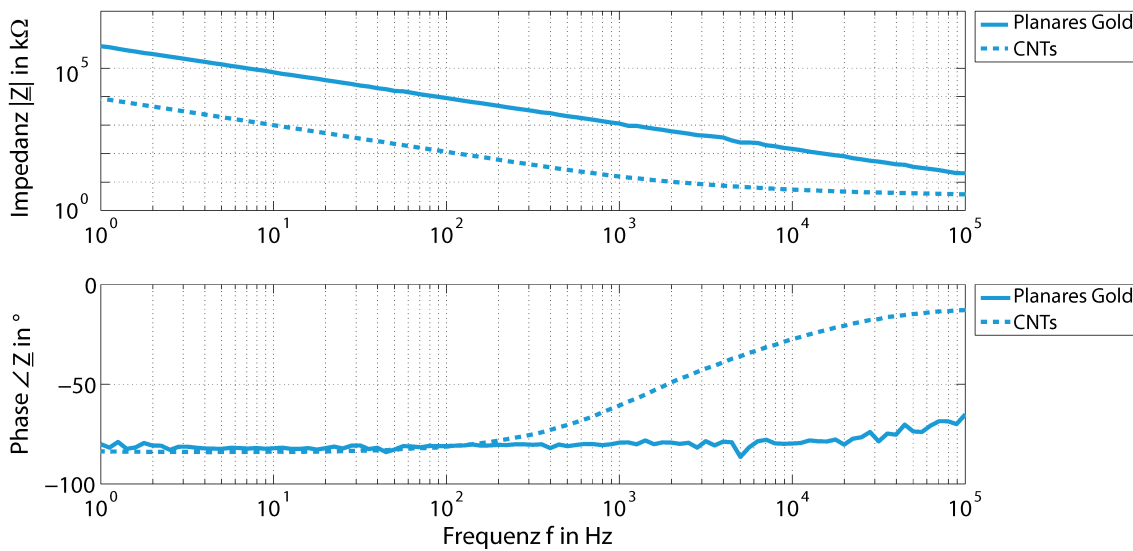
**Abbildung 7.7:** Impedanzcharakteristik einer Mikroelektrode mit integrierten vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren nach Betrag und Phase. Die experimentell bestimmte Messkurve des Betrags stimmt nicht sehr gut mit der Simulation aus Abschnitt 5.4 überein (vgl. Abb. 5.18).

Die Elektrodenimpedanz bei einer Frequenz von  $f = 1$  kHz wird dabei im Vergleich zu planarem Poly-Silizium um einen Faktor von 56,8 reduziert, die Phase um einen Faktor von 11,4. Durch Fitten der Messdaten an das Ersatzschaltbild, dessen Ergebnis in Tabelle 7.3 dargestellt ist, wird auch ersichtlich, dass die Wechselstromkapazität der Elektrode um einen Faktor von 39 000 erhöht wird. Dieser Wert stimmt genau wie die sehr geringe Phasenverschiebung von lediglich  $-6,6^\circ$  nicht mit den Erwartungen überein. Ursache könnte ein synthesebedingter leicht abweichender Durchmesser oder eine abweichende Dichte der CNTs sein. Der Ladungstransferwiderstand hat für das Fitting keine Relevanz, weshalb das vollständig vereinfachte Ersatzschaltbild verwendet werden kann. Aufgrund der geringen Kapazität von planaren Elektroden dominiert diese auch noch bei allen untersuchten Frequenzen, weshalb der Widerstandsanteil kaum sichtbar wird. Dies führt zu einem sehr hohen Fehler beim Fitten der Daten und könnte durch eine Erweiterung des untersuchten Frequenzbereichs reduziert werden.

**Tabelle 7.3:** Wechselstromeigenschaften von Mikroelektroden mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. Betrag und Phase der Impedanz bei 1 kHz werden direkt abgelesen, die übrigen Parameter werden durch Fitten mit dem Ersatzschaltbild aus Abbildung 5.16b ermittelt.

Höhe $h$ in $\mu\text{m}$	$ Z $ bei 1 kHz in $\text{k}\Omega$	$\angle Z$ bei 1 kHz in $^\circ$	$R_{\text{ms}}$ in $\text{k}\Omega$	$C_{\text{el}}$ (CPE) in $\mu\text{F}$	$n$ (CPE)
0	$1\,687 \pm 243$	$-75,51 \pm 0,98$	hohe Fehler	$(346 \pm 54) \cdot 10^{-6}$	$0,845 \pm 0,014$
2	$29,7 \pm 7,5$	$-6,6 \pm 1,7$	$27,4 \pm 8,9$	$13,5 \pm 2,8$	$0,45 \pm 0,11$

Durch Integration von ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren auf Mikroelektroden kann die Impedanz der Elektrode deutlich reduziert werden. Zwei beispielhafte Impedanzspektren von einer planaren Goldelektrode und einer Elektrode mit integrierten ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren sind in Abbildung 7.8 dargestellt. Wie zu erwarten war, wird der Betrag der Impedanz über das gesamte Frequenzspektrum durch integrierte CNTs reduziert, die Phase wird aber erst ab einer Frequenz von ca. 150 Hz beeinflusst. Die experimentell bestimmten Messkurven stimmen gut mit der Simulation aus Abschnitt 5.4 überein (vgl. Abb. 5.20).



**Abbildung 7.8:** Impedanzcharakteristik einer Mikroelektrode mit integrierten ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren nach Betrag und Phase. Die experimentell bestimmten Messkurven stimmen gut mit der Simulation aus Abschnitt 5.4 überein (vgl. Abb. 5.20).

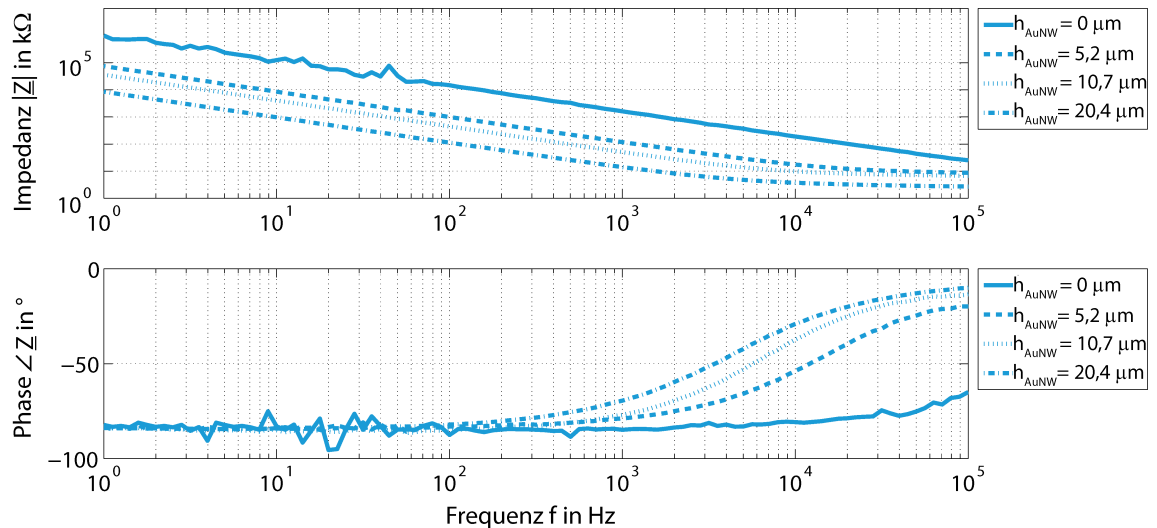
Der Betrag der Impedanz bei einer Frequenz von 1 kHz wird um einen Faktor 62 und die Phase um einen Faktor 1,7 reduziert. Obwohl die Gleichstromkapazität sehr gut mit den Erwartungen übereinstimmt (vgl. Abschnitt 7.2.2), kann dies für die Wechselstromeigenschaften nicht bestätigt werden. Hier wäre eine Reduktion des Betrags mit einem Faktor von 158 und der Phasenverschiebung mit einem Faktor von 13 zu erwarten gewesen. Diese Diskrepanz kann darauf zurückgeführt werden, dass Ionen dem Wechselfeld nicht in alle Poren zwischen den CNTs folgen können und damit nicht mehr die gesamte Oberfläche für eine elektrochemische Kopplung genutzt werden kann (vgl. Abschnitt 4.3). Durch ein Fitten der Daten mit dem Ersatzschaltbild aus Abbildung 5.16b ergeben sich die in Tabelle 7.4 zusammengefassten Ergebnisse. Kohlenstoff-Nanoröhren, die auf einer Elektrode abgeschieden werden, erhöhen den Ladungstransfer zwischen Elektrode und Elektrolyt [764]. Durch die Integration von CNTs kann daher der Ladungstransferwiderstand der Elektrode  $R_{el}$  nicht mehr vernachlässigt werden und muss im Ersatzschaltbild und beim Fitten berücksichtigt werden. Es wird ersichtlich, dass die Wechselstromkapazität bei einer Frequenz von 1 kHz nur um einen Faktor von 260 vergrößert wird, was darauf schließen lässt, dass im Gleichstromfall eine deutlich höhere Fläche der CNTs an der elektrochemischen Kopplung beteiligt ist. Neben der Kapazität wird auch der Exponent  $n$  des CPE durch Integration von ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren beeinflusst und in diesem Fall deutlich reduziert.

**Tabelle 7.4:** Wechselstromeigenschaften von Mikroelektroden mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. Betrag und Phase der Impedanz bei 1 kHz werden direkt abgelesen, die übrigen Parameter werden durch Fitten mit dem Ersatzschaltbild aus Abbildung 5.16b ermittelt.

	$ \underline{Z} $ bei 1 kHz in k $\Omega$	$\angle \underline{Z}$ bei 1 kHz in $^\circ$	$R_{ms}$ in k $\Omega$	$C_{el}$ (CPE) in nF	n (CPE)	$R_{el}$ in k $\Omega$
Gold	$1172 \pm 242$	$-77,14 \pm 3,04$	$6,8 \pm 1,7$	$0,338 \pm 0,044$	$0,899 \pm 0,023$	-
CNT	$19,0 \pm 5,7$	$-45,7 \pm 4,7$	$6,3 \pm 1,5$	$88 \pm 36$	$0,765 \pm 0,083$	$129 \pm 17$

## MEA - Gold-Submikrodrähte

Auch durch Integration von Gold-Submikrodrähten auf Mikroelektroden kann die Impedanz der Elektrode in Abhängigkeit von der Höhe der Drähte reduziert werden. In Abbildung 7.9 sind vier verschiedene Impedanzspektren für Mikroelektroden mit unterschiedlich hohen Gold-Submikrodrähten dargestellt.



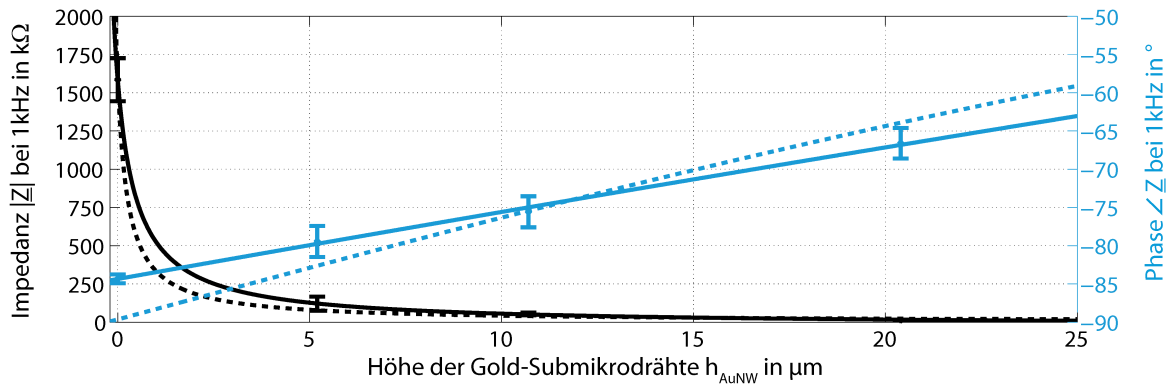
**Abbildung 7.9:** Impedanzcharakteristik einer Mikroelektrode mit Gold-Submikrodrähten verschiedener Höhe  $h_{AuNW}$  nach Betrag und Phase. Die experimentell bestimmten Messkurven stimmen hervorragend mit der Simulation aus Abschnitt 5.4 überein (vgl. Abb. 5.21).

Je höher die Gold-Submikrodrähte sind, desto weiter liegt die Impedanz über das gesamte Frequenzspektrum unterhalb der Impedanz einer planaren Elektrode. Ebenso wird die Phasenverschiebung ab ca. 100 Hz mit steigender Höhe immer weiter reduziert. Durch ein Fitten der Daten mit dem Ersatzschaltbild aus Abbildung 5.16c ergeben sich die in Tabelle 7.5 zusammengefassten Ergebnisse. Neben den Parametern, die durch Fitten gefunden werden, sind auch die direkt abgelesenen Werte des Betrags der Impedanz und der Phase bei 1 kHz angegeben. Bei einer Höhe von 20,4  $\mu\text{m}$  wird der Betrag der Impedanz beispielsweise um einen Faktor von 109 und die Phasenverschiebung um einen Faktor von 1,3 reduziert. Theoretisch wäre für diese Höhe ein Faktor von 70 bzw. 1,4 zu erwarten gewesen. Wie bei den Gleichstromeigenschaften kann die über der Erwartung liegende Verbesserung dadurch erklärt werden, dass die Submikrodrähte selbst eine Rauheit aufweisen und daher die reale Oberfläche oberhalb der mit absolut glatten Submikrodrähten berechneten Fläche liegt.

**Tabelle 7.5:** Wechselstromeigenschaften von Mikroelektroden mit integrierten Gold-Submikrodrähten verschiedener Höhe. Betrag und Phase der Impedanz bei 1 kHz werden direkt abgelesen, die übrigen Parameter werden durch Fitten mit dem Ersatzschaltbild aus Abbildung 5.16c ermittelt.

Höhe $h_{\text{AuNW}}$ in $\mu\text{m}$	$ \underline{Z} $ bei 1 kHz in $\text{k}\Omega$	$\angle \underline{Z}$ bei 1 kHz in $^\circ$	$R_{\text{ms}}$ in $\text{k}\Omega$	$C_{\text{el}}$ (CPE) in nF	n (CPE)
0	$1585 \pm 141$	$-84,32 \pm 0,58$	$11,6 \pm 2,2$	$0,212 \pm 0,026$	$0,930 \pm 0,012$
5,2	$121 \pm 46$	$-79,44 \pm 2,03$	$8,2 \pm 1,0$	$2,81 \pm 2,05$	$0,926 \pm 0,024$
10,7	$53,83 \pm 9,03$	$-75,57 \pm 2,03$	$7,14 \pm 0,49$	$5,5 \pm 1,1$	$0,934 \pm 0,016$
20,4	$14,5 \pm 2,6$	$-66,60 \pm 2,00$	$3,49 \pm 0,27$	$24,7 \pm 5,2$	$0,921 \pm 0,015$

Die Wechselstromkapazität bei einer Höhe der Submikrodrähte von  $20,4 \mu\text{m}$  wird um einen Faktor von ca. 115 erhöht. Dieser liegt sogar leicht, jedoch nicht signifikant oberhalb der Gleichstrom-Verbesserung. Dies lässt darauf schließen, dass die Zwischenräume zwischen einzelnen Submikrodrähten groß genug sind, dass selbst in einem Wechselfeld die gesamte Oberfläche zur elektrochemischen Kopplung genutzt werden kann. Eine Integration von Gold-Submikrodrähten hat jedoch keinen Einfluss auf den Exponenten n des CPE. Zur weiteren Verdeutlichung der Ergebnisse sind in Abbildung 7.10 der Betrag der Impedanz  $|\underline{Z}|$  und die Phase  $\angle \underline{Z}$  bei einer Frequenz von  $f = 1 \text{ kHz}$  über die Höhe  $h_{\text{AuNW}}$  der Gold-Submikrodrähte aufgetragen. Der Kurvenverlauf stimmt sehr gut mit den Erwartungen aus Abbildung 5.22 überein.



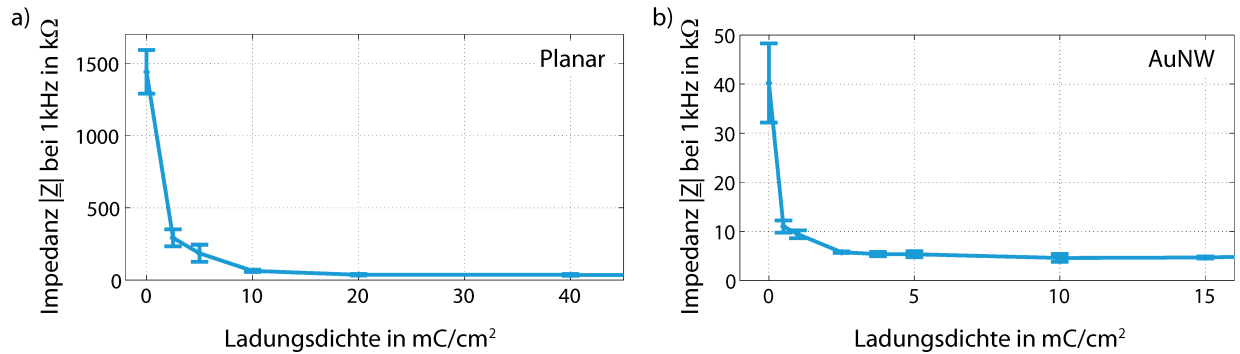
**Abbildung 7.10:** Betrag der Impedanz  $|\underline{Z}|$  und Phase  $\angle \underline{Z}$  bei einer Frequenz  $f = 1 \text{ kHz}$  in Abhängigkeit von der Höhe der Gold-Submikrodrähte  $h_{\text{AuNW}}$ . Der Kurvenverlauf sowohl für den Betrag als auch der Phase stimmt sehr gut mit den gestrichelt gezeichneten Erwartungen überein (vgl. Abb. 5.22).

Durch eine Beschichtung der Gold-Submikrodrähte mit PEDOT kann der Betrag der Impedanz weiter reduziert und die Kapazität erhöht werden. In Vorversuchen wurden zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Ladungsdichte während der Polymerisation, Rauheit der Oberfläche und Elektrodenimpedanz Untersuchungen an planaren Gold-Elektroden durchgeführt. Die Rauheit wird mit einem Raster-Kraft-Mikroskop (mfp 3D, Asylum Research – an Oxford Instruments Company, Santa Barbara, USA) gemessen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 7.6 zusammengefasst. Mit zunehmender Ladung nimmt die Rauheit der Oberfläche zu und die Impedanz der Elektrode wird reduziert. Ab einer Ladungsdichte von ca.  $20 \text{ mC/cm}^2$  dominiert der Widerstand  $R_{\text{ms}}$  die elektrochemische Kopplung und die Kapazität ist vernachlässigbar. So ändert sich zwar noch die Rauheit, aber nicht mehr die Elektrodenimpedanz, wie in Abbildung 7.11a dargestellt ist. Auch Mikroelektroden mit integrierten Gold-Submikrorähten zeigen ein ähnliches Verhalten. Jedoch bleibt bei diesen Elektroden die Impedanz bereits bei geringeren Ladungsdichten konstant, wie in Abbildung 7.11b dargestellt ist.

**Tabelle 7.6:** Abhängigkeit der Oberflächenrauheit und Impedanz planarer Gold-Elektroden von der Ladungsdichte während der Elektropolymerisation von PEDOT:PSS.

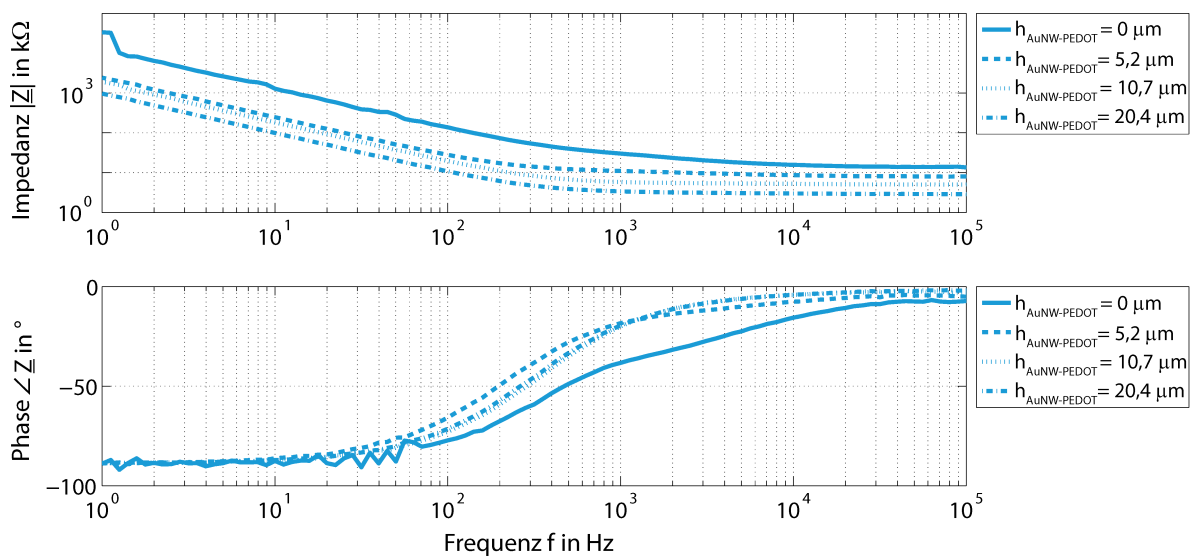
Ladungsdichte in $\text{mC}/\text{cm}^2$	0	2,5	5	10	20	40
rms in nm	1,7	3,2	5,3	6,7	12,8	15,6
$ Z $ bei 1 kHz in $\text{k}\Omega$	$1585 \pm 141$	$292 \pm 59$	$186 \pm 60$	$64,0 \pm 8,2$	$36,82 \pm 5,02$	$36,4 \pm 5,7$

In Abbildung 7.11 ist dieses Verhalten für Elektroden ohne und mit Submikrodrähten dargestellt.



**Abbildung 7.11:** Einfluss der Elektropolymerisationsladung auf die Impedanz von Mikroelektroden. a) Bei planarem Gold ändert sich ab einer Ladungsdichte von ca. 20  $\text{mC}/\text{cm}^2$  der Betrag der Impedanz nur noch minimal. b) Bei Gold-Submikrodrähten mit einer Höhe von 12  $\mu\text{m}$  ist dies bereits bei 5  $\text{mC}/\text{cm}^2$  der Fall.

Durch die Ergebnisse dieser Vorversuche motiviert werden alle weiteren Elektropolymerisationen an Submikrodrähten mit einer Ladungsdichte von 15  $\text{mC}/\text{cm}^2$  durchgeführt. In Abbildung 7.12 sind vier verschiedene Impedanzspektren für Mikroelektroden mit unterschiedlich hohen, mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten dargestellt.



**Abbildung 7.12:** Impedanzcharakteristik einer Mikroelektrode mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten verschiedener Höhe  $h_{\text{AuNW-PEDOT}}$  nach Betrag und Phase. Die Messkurven stimmen gut mit den Simulationen aus Abschnitt 5.4 überein.

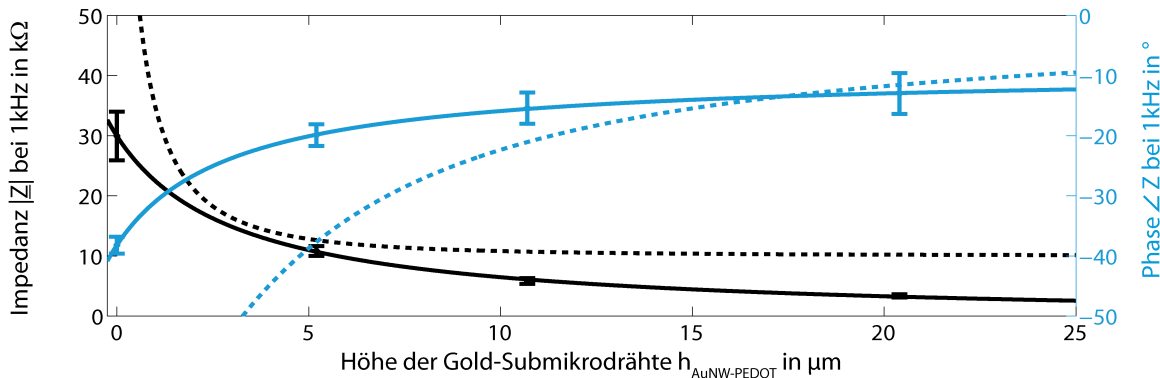


Mit PEDOT beschichtete Gold-Submikrodrähte weisen ein prinzipiell ähnliches Verhalten wie unbeschichtete Submikrodrähte auf. Je höher die Gold-Submikrodrähte sind, desto weiter liegt die Impedanz über das gesamte Frequenzspektrum unterhalb des Spektrums einer planaren Elektrode. Ebenso wird die Phasenverschiebung ab ca. 10 Hz mit steigender Höhe reduziert. Dieser Effekt nimmt jedoch mit steigender Höhe der Drähte ab und die Phase zeigt schließlich bei verschiedenen Höhen einen sehr ähnlichen Verlauf. Durch ein Fitten der Daten mit dem Ersatzschaltbild aus Abbildung 5.16c ergeben sich die in Tabelle 7.7 zusammengefassten Ergebnisse. Neben den Parametern, die durch Fitten gefunden werden, sind auch die direkt abgelesenen Werte des Betrags der Impedanz und der Phase bei 1 kHz angegeben. Bei einer Höhe von 20,4  $\mu\text{m}$  wird der Betrag der Impedanz  $|\underline{Z}|$  im Vergleich zu einer mit PEDOT beschichteten planaren Elektrode beispielsweise um einen Faktor von 9 und die Phasenverschiebung um einen Faktor von 3 reduziert. Theoretisch wäre für diese Höhe ein Faktor von 15,6 bzw. 7,5 zu erwarten gewesen. Wie bereits bei den Gleichstromeigenschaften ermittelt, ist die Kapazitätserhöhung in Realität nicht ganz so hoch wie theoretisch angenommen. Dafür wird durch die raue Oberfläche der Widerstand  $R_{\text{ms}}$  verringert, wodurch die gesamte Elektrodenimpedanz reduziert wird.

**Tabelle 7.7:** Wechselstromeigenschaften von mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodraht-Mikroelektroden. Betrag und Phase der Impedanz bei 1 kHz werden direkt abgelesen, die übrigen Parameter werden durch Fitten mit dem Ersatzschaltbild aus Abbildung 5.16c ermittelt.

Höhe $h_{\text{AuNW-PEDOT}}$ in $\mu\text{m}$	$ \underline{Z} $ bei 1 kHz in $\text{k}\Omega$	$\angle \underline{Z}$ bei 1 kHz in $^\circ$	$R_{\text{ms}}$ in $\text{k}\Omega$	$C_{\text{el}}$ (CPE) in nF	n (CPE)
0	$29,95 \pm 4,04$	$-38,2 \pm 1,4$	$14,86 \pm 1,04$	$9,2 \pm 1,4$	$1,015 \pm 0,021$
5,2	$10,83 \pm 0,83$	$-19,9 \pm 1,8$	$8,20 \pm 0,36$	$91 \pm 23$	$0,943 \pm 0,029$
10,7	$5,83 \pm 0,48$	$-15,4 \pm 2,6$	$5,10 \pm 0,38$	$151 \pm 39$	$0,9760 \pm 0,0062$
20,4	$3,38 \pm 0,27$	$-13,0 \pm 3,4$	$3,54 \pm 0,24$	$237 \pm 82$	$0,9803 \pm 0,0038$

Deutlich ist zu erkennen, dass selbst die Impedanz einer planaren Gold-Elektrode durch eine Beschichtung mit PEDOT um einen Faktor von 53 reduziert werden kann. Durch Beschichtung von integrierten Gold-Submikrodrähten kann die Impedanz im Vergleich zu unbeschichteten, planaren Goldelektroden sogar um einen Faktor von bis zu 469 reduziert werden. Die Wechselstromkapazität wird dabei sogar um einen Faktor von 1 127 erhöht, was wiederum sehr gut mit der berechneten Gleichstromverbesserung übereinstimmt. Zur weiteren Verdeutlichung sind in Abbildung 7.13 der Betrag der Impedanz  $|\underline{Z}|$  und die Phase  $\angle \underline{Z}$  bei  $f = 1 \text{ kHz}$  über die Höhe der Gold-Submikrodrähte aufgetragen.



**Abbildung 7.13:** Betrag der Impedanz  $|\underline{Z}|$  in  $\text{k}\Omega$  und Phase  $\angle \underline{Z}$  in  $^\circ$  bei 1 kHz in Abhängigkeit von der Höhe der mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähte. Der Verlauf der Messkurven stimmt gut mit der gestrichelt gezeichneten Simulation überein (vgl. Abb. 5.24).

---

## 7.4 Mechanische und chemische Stabilität

---

Um die mechanische Stabilität der Mikroelektroden zu überprüfen, werden diese in einem Ultraschallbad (Palsonic Allpax GmbH, Papenburg, 40 kHz, 480 W) in PBS bei Raumtemperatur gelagert und der Betrag der Impedanz vorher und nachher bestimmt. Die chemische Stabilität wird durch eine Lagerung der Mikroelektrodenarrays über mehrere Wochen unter physiologischen Bedingungen, d. h. in PBS bei 37°C und gesättigter Atmosphäre, untersucht. Die MEAs werden zwischenzeitlich durch Bestimmung der Wechselstrom- und Gleichstromeigenschaften der Elektroden charakterisiert.

Um die mechanische Stabilität von Polyimid als Substrat für Mikroelektrodenarrays zu untersuchen, werden Zugversuche mit diesem Material unternommen. Ebenso wird untersucht, ob eine Lagerung unter physiologischen Bedingungen diese mechanischen Eigenschaften verändert.

---

### 7.4.1 Versuchsaufbau

---

Der Messaufbau für die Wechselstrom- und Gleichstromeigenschaften entspricht den bereits beschriebenen. Für die Zugversuche werden Proben in Anlehnung an den ASTM-Standard D882-02 für dünne Folien hergestellt [829], jedoch auf eine Größe von 40 mm x 10 mm reduziert, um für Neuroimplantate relevante Probengrößen zu erhalten [830, 831]. Die Schichtdicke aller Proben beträgt 10 µm. Experimente werden mit einer Zugprüfmaschine (Shimadzu EZtest EZ-L, Shimadzu Deutschland GmbH, Duisburg) und einer Zuggeschwindigkeit von 1 mm/s durchgeführt. Um die Stabilität zu evaluieren werden Proben für 21 Tage unter physiologischen Bedingungen gelagert und erneut vermessen.

---

### 7.4.2 Ergebnisse

---

---

#### MEA - Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

---

Die mechanische Stabilität von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren ist sehr schlecht. Bereits nach 120 s im Ultraschallbad in PBS sind alle VACNTs von den Elektroden gelöst. Folglich können anschließend nur noch die Eigenschaften planarer Elektroden festgestellt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse werden keine Langzeittests mit diesen Mikroelektrodenarrays durchgeführt.

---

#### MEA - Ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren

---

Wider Erwarten, dass ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren, die über eine Dispersion auf die Mikroelektroden integrierten werden, nur schlecht haften, können selbst nach 24 Stunden im Ultraschallbad keine signifikanten Änderungen der Impedanz festgestellt werden. Der Betrag der Impedanz ändert sich nicht signifikant von  $19,0 \pm 5,7 \text{ k}\Omega$  auf  $22,5 \pm 3,5 \text{ k}\Omega$ . Ein ähnliches Verhalten ist für planare Mikroelektroden aus Gold zu beobachten weshalb dieser Effekt nicht auf ein Ablösen der Kohlenstoff-Nanoröhren, sondern vielmehr auf eine Reaktion mit Salzen aus der Lösung zurückzuführen ist. Dabei erhöht sich bei planarem Gold nach 24 Stunden Lagerung unter physiologischen Bedingungen die Impedanz sogar noch deutlicher um 73%. Bei Lagerung der CNT-Elektroden unter physiologischen Bedingungen ergeben sich die in Tabelle 7.8 zusammengefassten Ergebnisse.

**Tabelle 7.8:** Stabilität der Wechselstrom- und Gleichstromeigenschaften von Mikroelektroden mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren bei Lagerung unter physiologischen Bedingungen. Die Proben werden für die Messungen in PBS bei 37°C gelagert.

DIV	$ Z $ bei 1 kHz in k $\Omega$	$\angle Z$ bei 1 kHz in °	$R_{ms}$ in k $\Omega$	$C_{el}$ (CPE) in nF	n (CPE)	$R_{el}$ in k $\Omega$	$C_{DC}^*$ in mF/cm <sup>2</sup>
0	19,0 ± 5,7	−37,2 ± 7,5	6,3 ± 1,5	88 ± 36	0,765 ± 0,038	129 ± 17	64 ± 17
7	16,5 ± 3,4	−40,6 ± 5,7	8,08 ± 1,07	85 ± 34	0,791 ± 0,037	246 ± 76	77 ± 26
14	19,88 ± 4,01	−49,3 ± 5,1	8,34 ± 0,93	59 ± 34	0,821 ± 0,040	7315 ± 176	77 ± 31
21	22,2 ± 3,9	−55,0 ± 5,6	8,1 ± 1,1	38 ± 18	0,838 ± 0,026	8519 ± 223	62 ± 16
28	23,8 ± 4,2	−56,5 ± 5,7	8,2 ± 1,6	36 ± 18	0,836 ± 0,028	935 ± 242	67 ± 28

Diese Ergebnisse zeigen, dass Mikroelektroden mit integrierten ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren sehr stabil sind, wenn diese in Kochsalzlösung bei 37°C gelagert werden. Die Wechselstromkapazität wird über die Zeit leicht reduziert während der Ladungstransferwiderstand zunimmt. Diese Änderungen rühren wahrscheinlich von Salzurückständen auf den Elektroden her. Der Widerstand  $R_{ms}$  und der Exponent n des CPE ändern sich nicht signifikant.

#### MEA - Gold-Submikrodrähte

Werden Mikroelektroden mit integrierten Gold-Submikrodrähten mit einer Höhe von 12  $\mu\text{m}$  für 24 Stunden in PBS mit Ultraschall beaufschlagt, ändert sich die Impedanz bei 1 kHz von  $29,46 \pm 6,55 \text{ k}\Omega$  auf  $48,81 \pm 14,32 \text{ k}\Omega$ . Eine ähnliche Änderung der Impedanz ergibt sich jedoch bereits durch eine Lagerung für 24 Stunden in ruhender PBS wie in Tabelle 7.9 ersichtlich ist. Wie bei integrierten ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren lassen sich diese Änderungen demnach mehr auf chemische Prozesse mit Salzen als auf das mechanische Lösen einzelner Drähte zurückführen. Nachdem bereits nach 24 Stunden Änderungen in der Impedanz festzustellen sind, bleiben die Eigenschaften für die weitere Zeit von bis zu 28 Tagen konstant und keine signifikanten Änderungen sind festzustellen.

**Tabelle 7.9:** Stabilität von Wechselstrom- und Gleichstromeigenschaften von Mikroelektroden mit Gold-Submikrodrähten bei Lagerung unter physiologischen Bedingungen. Die Proben werden für die Messungen in PBS bei 37°C gelagert. Die Wechselstromeigenschaften werden mit Gold-Submikrodrähten der Höhe 12  $\mu\text{m}$  bestimmt, die Gleichstromeigenschaften mit Gold-Submikrodrähten der Höhe 20,4  $\mu\text{m}$

DIV	$ Z $ bei 1 kHz in k $\Omega$	$\angle Z$ bei 1 kHz in °	$R_{ms}$ in k $\Omega$	$C_{el}$ (CPE) in nF	n (CPE)	$C_{DC}^*$ in mF/cm <sup>2</sup>
0	33,7 ± 5,7	−72,5 ± 2,4	5,87 ± 0,51	8,83 ± 2,4	0,935 ± 0,016	3,31 ± 0,87
1	57 ± 11	−77,8 ± 2,9	5,75 ± 0,40	6,01 ± 1,9	0,919 ± 0,025	3,88 ± 0,56
7	50,0 ± 10,4	−72,85 ± 2,08	6,36 ± 0,44	8,52 ± 2,7	0,8977 ± 0,0092	3,35 ± 0,72
14	53,6 ± 9,4	−76,2 ± 1,3	5,99 ± 0,51	6,30 ± 1,5	0,9192 ± 0,0027	2,93 ± 0,85
21	49,1 ± 7,9	−75,36 ± 1,06	5,38 ± 0,42	7,4 ± 1,5	0,9095 ± 0,0041	3,41 ± 0,71
28	47,7 ± 7,9	−76,78 ± 0,87	3,698 ± 0,502	8,3 ± 1,8	0,9003 ± 0,0063	3,58 ± 0,51

Die Stabilität von Mikroelektroden mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten ist in Tabelle 7.10 zusammengefasst. Eine Lagerung in PBS unter Beaufschlagung mit Ultraschall ändert die Impedanz von Mikroelektroden mit 12  $\mu\text{m}$  hohen Gold-Submikrodrähten signifikant von

$4,81 \pm 0,37$  auf  $10,02 \pm 2,02$ . Diese Änderung lässt auf ein teilweises Ablösen des Polymers von den Submikrodrähten schließen.

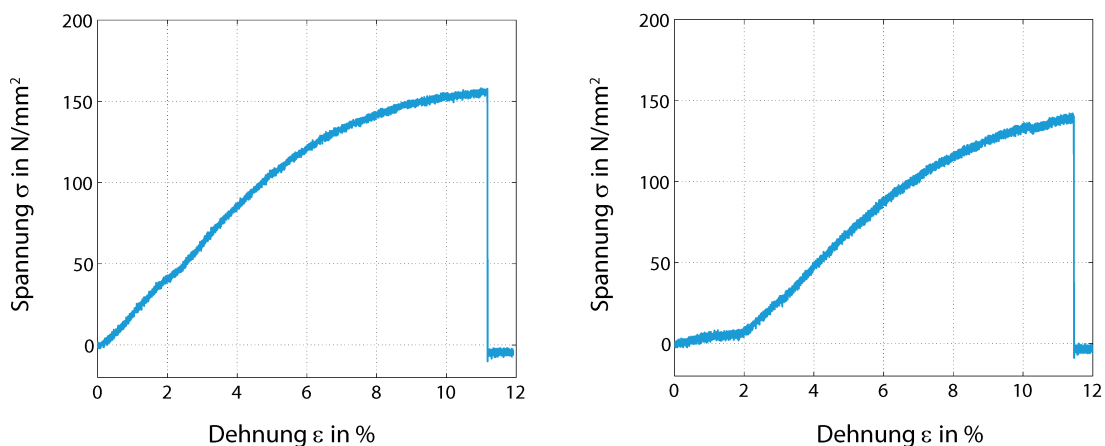
**Tabelle 7.10:** Stabilität von Wechselstrom- und Gleichstromeigenschaften von Mikroelektroden mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten bei Lagerung unter physiologischen Bedingungen. Die Proben werden für die Messungen in PBS bei 37°C gelagert. Die Wechselstromeigenschaften werden mit Gold-Submikrodrähten der Höhe 12 µm bestimmt, die Gleichstromeigenschaften mit Gold-Submikrodrähten der Höhe 10,7 µm. Aufgrund eines Defekts am Potentiostat wurde die Messung nach 28 Tagen ausgesetzt und schließlich nach 25 Tagen durchgeführt.

DIV	$ Z $ bei 1 kHz in kΩ	$\angle Z$ bei 1 kHz in °	$R_{ms}$ in kΩ	$C_{el}$ (CPE) in nF	n (CPE)	$C_{DC}^*$ in mF/cm <sup>2</sup>
0	$5,81 \pm 0,34$	$-13,96 \pm 3,08$	$5,10 \pm 0,29$	$176 \pm 45$	$0,9733 \pm 0,0056$	$24,2 \pm 1,6$
1	$5,43 \pm 0,36$	$-15,9 \pm 4,6$	$4,74 \pm 0,31$	$158 \pm 45$	$0,9770 \pm 0,0062$	$23,2 \pm 2,0$
7	$5,06 \pm 0,20$	$-17,5 \pm 5,2$	$4,38 \pm 0,17$	$151 \pm 44$	$0,9769 \pm 0,0057$	$23,5 \pm 4,4$
14	$4,26 \pm 0,23$	$-21,44 \pm 7,05$	$3,59 \pm 0,21$	$144 \pm 43$	$0,9798 \pm 0,0081$	$20,15 \pm 3,2$
21	$6,24 \pm 0,51$	$-16,2 \pm 5,4$	$5,69 \pm 0,76$	$140 \pm 50$	$0,989 \pm 0,058$	$18,3 \pm 3,3$
35	$4,61 \pm 0,27$	$-21,4 \pm 7,1$	$3,77 \pm 0,30$	$141 \pm 40$	$0,9715 \pm 0,0074$	$18,7 \pm 2,6$

Selbst nach 35 Tagen können keine signifikanten Änderungen bei der Impedanz und nur leichte Änderungen in der Gleichstromkapazität festgestellt werden. Die chemische Stabilität von PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten ist demnach der von unbeschichteten überlegen, wenn auch die mechanische Stabilität von PEDOT an den Submikrodrähten verbessert werden könnte.

#### Zugversuche mit Polyimid

Spannungs-Dehnungs-Diagramme am Tag 0 und nach 21 Tagen Lagerung unter physiologischen Bedingungen sind in Abbildung 7.14 dargestellt. Aus diesen Diagrammen können die E-Module der Polyimidfolien von  $22,48 \pm 1,77$  N/mm<sup>2</sup> bzw.  $21,93 \pm 2,24$  N/mm<sup>2</sup> bestimmt werden. Da sich diese Werte nicht signifikant unterscheiden, kann davon ausgegangen werden, dass das Polyimid PI 2574 seine Eigenschaften unter physiologischen Bedingungen beibehält und als Werkstoff für Implantate geeignet ist.



**Abbildung 7.14:** Spannungs-Dehnungsdiagramme von Polyimid PI 2574. a) Spannungs-Dehnungsdiagramm direkt nach Fertigung der Polyimid-Folien. b) Spannungs-Dehnungsdiagramm nach 21 Tagen Lagerung unter physiologischen Bedingungen in PBS bei 37°C.

Zusammenfassend sind in Tabelle 7.11 noch einmal die gemessenen Impedanzen  $Z$  der Mikroelektroden mit verschiedenen integrierten Nano- bzw. Submikrostrukturen gegenübergestellt. Da die Phase nur eine untergeordnete Rolle spielt, wird diese bei der Zusammenfassung nicht berücksichtigt. Die Integration der Nanostrukturen führt in allen Fällen über eine Erhöhung der Oberfläche zu einer deutlichen Reduktion der Impedanz. Vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren reduzieren die Elektrodenimpedanz bereits bei sehr geringen Höhen, Gold-Submikrodrähte müssen für ähnliche Effekte höher sein. Durch eine Beschichtung der Gold-Submikrodrähte mit PEDOT kann die Impedanz jedoch noch einmal reduziert werden und erreicht sehr geringe Werte. Auch die Integration von ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren führt zu einer sehr geringen Elektrodenimpedanz. Die experimentell gemessenen Eigenschaften stimmen allgemein gut mit den berechneten Werten überein.

**Tabelle 7.11:** Betrag der Elektrodenimpedanz  $Z$  bei  $f = 1$  kHz in Abhängigkeit der Höhe der verschiedenen Nano- bzw. Submikrostrukturen. Die Phase wird in dieser Gegenüberstellung nicht noch einmal aufgeführt.

Höhe der Strukturen	0 $\mu\text{m}$	2 $\mu\text{m}$	5,2 $\mu\text{m}$	10,7 $\mu\text{m}$	20,4 $\mu\text{m}$
$ Z_{\text{el}} $ mit VACNTs bei $f = 1$ kHz in $\text{k}\Omega$	$1687 \pm 243$	$29,7 \pm 7,5$	-	-	-
$ Z_{\text{el}} $ mit CNTs bei $f = 1$ kHz in $\text{k}\Omega$	$19,0 \pm 5,7$	-	-	-	-
$ Z_{\text{el}} $ mit AuNWs bei $f = 1$ kHz in $\text{k}\Omega$	$1585 \pm 141$	-	$121 \pm 46$	$53,83 \pm 9,03$	$14,5 \pm 2,6$
$ Z_{\text{el}} $ mit AuNWs/PEDOT bei $f = 1$ kHz in $\text{k}\Omega$	$29,95 \pm 4,04$	-	$10,83 \pm 0,83$	$5,83 \pm 0,48$	$3,38 \pm 0,27$

Weiter lässt sich festhalten, dass die Stabilität und Reproduzierbarkeit von Elektroden mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren deutlich verbessert werden muss, um diese vielversprechenden Elektroden in Abhängigkeit von der Höhe der VACNTs elektrochemisch charakterisieren zu können. Die mechanische und chemische Stabilität von Elektroden mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren und von Elektroden mit Gold-Submikrodrähten sind gut. Durch eine Beschichtung der Gold-Submikrodrähte mit PEDOT lässt sich die chemische Stabilität weiter verbessern, jedoch ist die Haftung des Polymers auf dem Gold begrenzt und die mechanische Stabilität muss optimiert werden.

---

## 8 Anwendung der Mikroelektrodenarrays

---

Nach Fertigung und Charakterisierung der Mikroelektrodenarrays werden diese auch in neuronalen Zellkulturen angewandt. Diese Versuche erlauben es, durch das Messen des Rauschens in einer physiologischen Umgebung sowie neuronaler Signalamplituden das maximale Signal-Rausch-Verhältnis der konzipierten Elektroden zu bestimmen. Ferner ist zu erwarten, dass Nanostrukturen Einfluss auf das Wachstum und die Vernetzung neuronaler Zellen haben, der ebenfalls untersucht werden soll.

---

### 8.1 Neuronale Zellkulturen

---

Embryonale, kortikale Neurone der Ratte werden kryokonserviert bezogen (RCX, Lonza Group Ltd, Basel, Schweiz) und in flüssigem Stickstoff bis zur Verwendung gelagert. Zur Kultivierung der Zellen auf Mikroelektrodenarrays oder anderen Substraten werden die Zellen aufgetaut, mit Zellkulturmedium eine Konzentration von 1 000 000 Zellen/ml eingestellt und die Zelldispersion in der gewünschten Menge schließlich mit einer Pipette auf die mit den Adhäsionspromotoren Poly-D-Lysin (PDL) und Laminin (beides Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen) beschichteten Substrate gegeben. Für Zellkulturen auf Mikroelektrodenarrays wird eine Zelldichte von ca. 3 000 Zellen/mm<sup>2</sup> verwendet. Die Prozessabfolge ist in Tabelle 8.1 zusammengefasst.

**Tabelle 8.1:** Parameter zur Kultivierung von embryonalen kortikalen Neuronen der Ratte (RCX, Lonza Group Ltd, Basel, Schweiz).

Schritt	Parameter Abkürzungen: RP = Ruhepause
Substratvorbereitung	<ul style="list-style-type: none"><li>• Substrat durch UV-Bestrahlung steril machen (30 min)</li><li>• Substrat mit Poly-D-Lysin beschichten (PDL, 0,1 mg/ml in PBS)</li><li>• RP: Über Nacht in der sterilen Arbeitsbank</li><li>• PDL-Lösung abziehen und Substrate 3 mal mit PBS waschen (je 15 min)</li><li>• Substrat mit Laminin beschichten (15 µg/ml in PBS)</li><li>• RP: Über Nacht in der sterilen Arbeitsbank</li><li>• Laminin-Lösung abziehen und Substrate 3 mal mit PBS waschen (je 15 min)</li><li>• Trocknen ≥ 10 min</li></ul>
Zellaussaat	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aufwärmen des vorbereiteten Mediums [832] bei 37 °C im Wasserbad</li><li>• Zentrifugenröhrchen (15 ml) mit 1 ml Medium durchspülen</li><li>• Aufwärmen des Zell-Vials bei 37 °C im Wasserbad</li><li>• Auffüllen des Zell-Vials mit 1 ml Medium</li><li>• Zellsuspension vorsichtig in das Zentrifugenröhrchen überführen</li><li>• Tropfenweise 1 ml Medium hinzufügen und das Röhrchen sanft schwenken</li><li>• Zellaussaat</li><li>• RP: 4 Stunden im Inkubator (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, gesättigte Atmosphäre)</li><li>• Auffüllen der Kavitäten mit Medium</li><li>• Mediumwechsel: 2 mal wöchentlich zu 50%, alle 14 Tage zu 100%</li></ul>

Aufgrund der Ähnlichkeit der Struktur und Größe zur extrazellulären Matrix können eindimensionale Nanostrukturen das Wachstum von neuronalen Zellen beeinflussen [109, 117, 593]. Neben der Morphologie können Kohlenstoff-Nanoröhren über Oberflächenladungen und mögliche chemische Funktionalisierung die Neuritbildung der Zellen beeinflussen [113, 833]. Aus diesem Grund



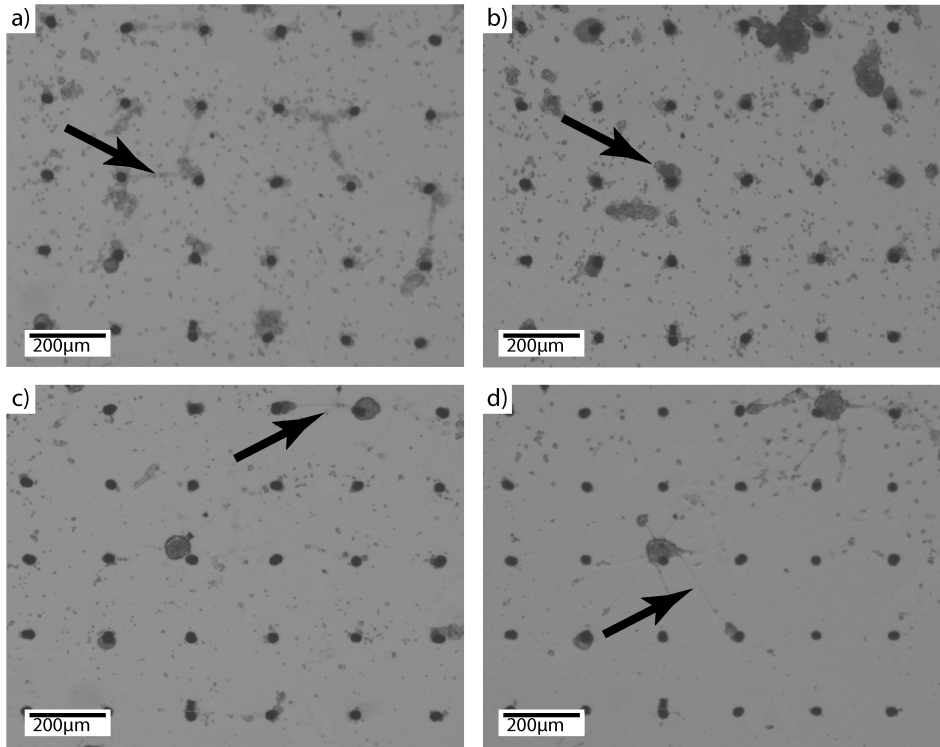
wird das Wachstum neuronaler Zellen auf Substraten mit den verschiedenen eindimensionalen Nanostrukturen mit und ohne vorherige Beschichtung mit Adhäsionspromotoren bei transparenten Substraten mit einem Durchlicht-Mikroskop (Eclipse Ti, Nikon GmbH, Düsseldorf) und bei nicht transparenten Substraten mit einem Auflicht-Mikroskop (DMLM, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar) kontrolliert. 21 Tage nach der Zellaussaat werden die Zellen mit den Parametern aus Tabelle 8.2 fixiert, getrocknet und anschließend durch Raster-Elektronen-Mikroskopie charakterisiert. Hochauflösende Raster-Elektronen-Mikroskopaufnahmen werden mit einem Philips XL 30 FEG Mikroskop (jetzt FEI, Hillsboro, USA) mit einer Beschleunigungsspannung von 15 - 20 kV durchgeführt. Um die Leitfähigkeit der zu untersuchenden Proben zu erhöhen, werden diese zuvor mit einer dünnen Schicht (6 nm) Platin-Palladium beschichtet (80% Pt, 20% Pd, High Resolution Sputter Coater 208HR, Cressington, Watford, UK).

**Tabelle 8.2:** Parameter zur Präparation von neuronalen Zellen (RCX, Lonza Group Ltd) für Raster-Elektronen-Mikroskopie.

Schritt	Parameter Abkürzungen: DH = Dehydrierung
Fixierung der Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medium entfernen</li> <li>• Fixieren mit Glutaraldehyd: 150 min</li> <li>• Spülen: 3 mal je 20 min mit PBS</li> </ul>
Dehydrieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DH in Ethanol: 10%, 30%, 50%, 70%, 90%, 99,6% je 20 min Ab einer Konzentration von 50% Ethanol sollten die Zellen nicht mehr mit Luft in Berührung kommen.</li> <li>• DH in HMDS verdünnt in Ethanol 2:1 und 1:1 je 20 min</li> <li>• DH mit 100% HMDS, vollständig verdunsten lassen</li> </ul>
Platin-Palladium (80% Pt, 20% Pd) aufspattern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substrate auf REM-Tellern fixieren</li> <li>• Beschichtung bei <math>1 \cdot 10^{-4}</math> mbar</li> <li>• 5 nm PtPd (Sputtercoater 208HR, Cressington, Watford, UK)</li> </ul>

Dabei ist zu beachten, dass Zellen durch diese Methode um etwa 50% schrumpfen [834, 835]. Ebenso führt Flüssigkeit in den Zwischenräumen von CNTs dazu, dass Mikrostrukturen aus Kohlenstoff-Nanoröhren beim Verdunsten ebenfalls um etwa 40% schrumpfen [836–838]. Um die Wechselwirkung der Nanostrukturen zu untersuchen, werden Zellen auf Substrate mit Inseln aus Nanostrukturen kultiviert, die vorher nicht mit PDL und Laminin beschichtet wurden. Ohne diese Beschichtung des Substrats wachsen Neurone selektiv an den Kohlenstoff-Nanoröhren, wie es in Abbildung 8.1 dargestellt ist. Zellmotilität und die Netzbildung von Neuronen auf und zwischen den Inseln von vertikal ausgerichteten Kohlenstoff-Nanoröhren werden für einen Zeitraum von 14 Tagen nach der Kultivierung regelmäßig untersucht. Bereits 4 Stunden nach Zellaussaat bilden sich um einzelne Inseln dichte Cluster aus Neuronen (Abb. 8.1a). Neben diesen Zell-Clustern sind auch Zellen auf dem Siliziumsubstrat zwischen den CNT-Säulen deutlich sichtbar, die die Inseln verbinden, wie es in Abbildung 8.1a markiert ist. Nach zwei Tagen können diese Zellverbindungen nicht mehr beobachtet werden, jedoch weisen die bereits gebildeten Cluster einen größeren Durchmesser auf, wie es in Abbildung 8.1b markiert ist. Dies lässt darauf schließen, dass die Zellen aus den Verbindungen Teil der Cluster geworden sind. Nach 7 Tagen (Abb. 8.1c) haben sich Neurit-Verbindungen zwischen einzelnen Clustern gebildet, die sich nach 14 Tagen weiter stärken (Abb. 8.1d). Die Anzahl der vereinzelter Zellen auf dem Siliziumsubstrat zwischen den Nanostrukturen nimmt während dieser Clusterbildung signifikant ab, wie es in Tabelle 8.3 zusammengefasst ist. Nach etwa 7 Tagen sind die meisten Zellen von den Siliziumflächen verschwunden und große Cluster um die CNT-Inseln sind zu erkennen. Dabei ist es möglich, dass sich ein Teil der Zellen in diese Cluster integriert, oder aber dass schlecht haftende Zellen beim Wechseln des Mediums

entfernt werden. Erste neuronale Verbindungen zwischen den Clustern werden nach ca. 7 Tagen erkennbar (Abb. 8.1c) die nach 14 Tagen dann deutlich zu sehen sind.

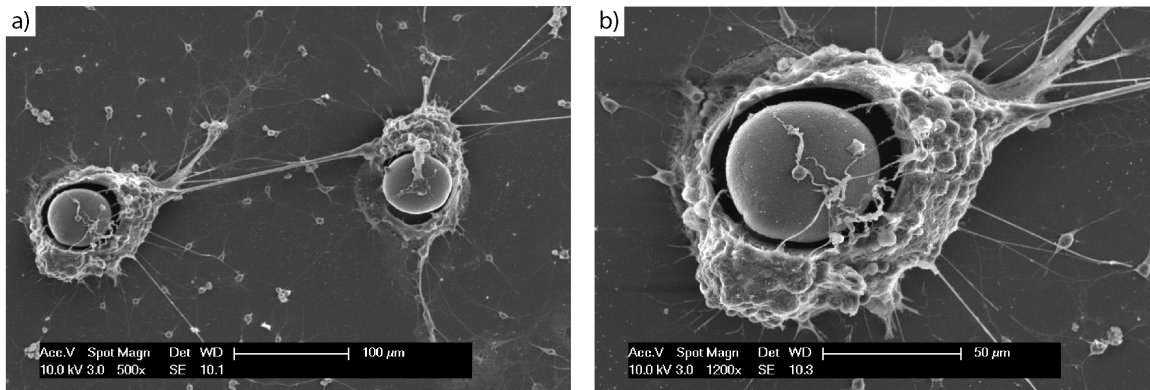


**Abbildung 8.1:** Netzbildung von neuronalen Zellen auf und zwischen Inseln aus vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. Die Inseln haben einen Durchmesser von 30 µm, einen Abstand von 200 µm und eine Höhe von etwa 400 µm. a) 240 min nach Aussaat, b) 2 Tage nach Aussaat, c) 7 Tage nach Aussaat und d) 14 Tage nach Aussaat.

**Tabelle 8.3:** Entwicklung der Zellanzahl auf der Siliziumfläche zwischen den Strukturen aus vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren über die Zeit.

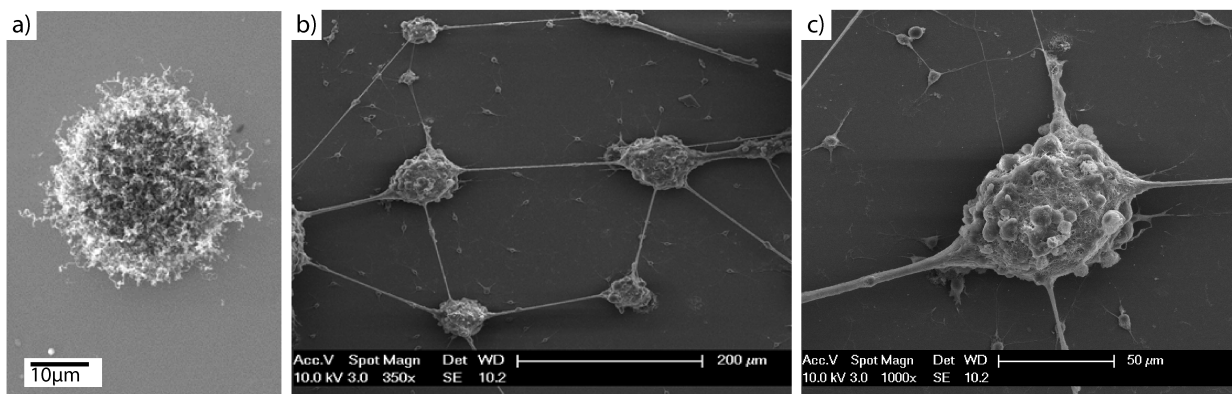
Tage nach Aussaat (DIV)	0	2	5	7	8	12
Anzahl der Zellen	49 ± 15	29 ± 7	25 ± 6	21 ± 6	18 ± 7	9 ± 6

Nach 21 Tagen ist die Entwicklung eines neuronalen Netzwerks weitgehend abgeschlossen. Aus diesem Grund werden Substrate an diesem Tag für die Raster-Elektronen-Mikroskopie präpariert. Dabei wird, wie in Abbildung 8.2 dargestellt, deutlich, dass Zellen bevorzugt an CNT-Wänden und nicht an den CNT-Enden adhären. Die meisten Zellen folgen der vorgegeben linearen Struktur der Inseln und wachsen mehrere 100 µm hoch, jedoch sind nur vereinzelte Zellen auf den Enden der CNT-Säulen zu sehen. Ebenso ist erkennbar, dass die neuronalen Verbindungen zwischen einzelnen Clustern aus mehreren, parallelen Neuriten bestehen. In einigen Fällen befinden sich auch Zellkörper an diesen Verbindungen. Der Spalt (Abb. 8.2 schwarz) zwischen den Zellen und den VACNT-Strukturen wird durch das Schrumpfen der Säulen hervorgerufen, die sich dabei von den Zellen lösen. Werden die Substrate zuvor mit PDL und Laminin beschichtet, adhären die Zellen auch auf dem Siliziumsubstrat und bilden ein dichtes, gleichmäßiges Netzwerk. Werden Zellen auf Substraten mit Inseln aus ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren kultiviert, so entsteht auch hier ein dichtes, gleichmäßiges neuronales Netzwerk, wenn die Substrate zuvor mit PDL und Laminin beschichtet werden.



**Abbildung 8.2:** Embryonale Rattenneurone des Kortex auf Inseln aus vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. Die Höhe der Strukturen beträgt ca. 100 µm, der Durchmesser 50 µm und der Abstand 200 µm. In a) ist deutlich eine Verbindung zwischen zwei Clustern zu erkennen, die sich jeweils um Inseln aus vertikal angeordneten CNTs gebildet haben. b) Detailansicht eines Clusters. Dabei adhären Zellen gut an den Seitenwänden der CNTs, scheinen aber die Enden zu meiden. Die Spalten zwischen Zellen und CNT-Inseln entstehen durch den Fixierungs- und Trocknungsprozess, bei dem die CNT-Strukturen schrumpfen.

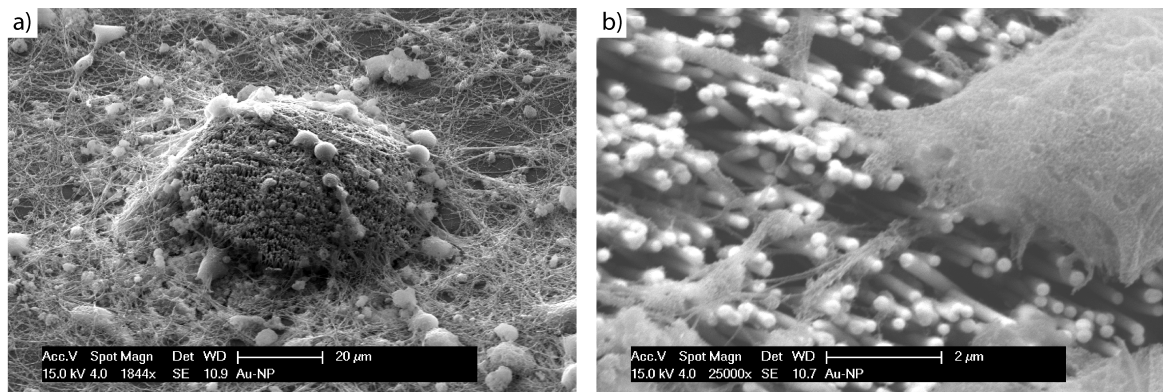
Ohne Beschichtung der Oberfläche können nur vereinzelte Zellen auf den Inseln, jedoch keine Cluster beobachtet werden. Grund hierfür könnte sein, dass die CNT-Inseln nicht erhaben sind, sondern mit der Isolationsschicht planar abschließen und Zellen darauf schlechter adhären können als auf erhabenen Strukturen. Erhabene Strukturen wie vertikal angeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren könnten hierbei wie ein Filter wirken. Nicht adhären Zellen bleiben bei leichten Elektrolytbewegungen an diesen Strukturen hängen und wachsen schließlich dort an. Diese Hypothese wird, wie in Abbildung 8.3 dargestellt, dadurch bekräftigt, dass neuronale Zellen auf erhabenen Inseln aus ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren ähnliche Clusterbildung aufweisen wie auf Inseln aus vertikal angeordneten CNTs.



**Abbildung 8.3:** Embryonale Rattenneurone des Kortex auf Inseln aus ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. a) Der Durchmesser der Inseln beträgt 50 µm und der Abstand 200 µm. In b) sind deutlich die Verbindungen zwischen einzelnen Zellclustern zu erkennen, die sich jeweils um Inseln aus ungeordneten CNTs gebildet haben. b) Detailansicht eines Clusters, der vollständig von Neuronen bedeckt ist.

Abweichend von Abschnitt 6.1 werden vertikal ausgerichtete und ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren für diese Versuche ohne elektrische Kontaktierung durch eine Leiterbahn nach den

bereits beschriebenen Parametern synthetisiert. Durch einen Lift-off-Prozess der metallischen Katalysatoren können Inseln aus Kohlenstoff-Nanoröhren strukturiert werden. Vertikal ausgerichtete CNTs entstehen auf Siliziumdioxid, ungeordnete CNTs auf Gold. Da Gold bei den hohen Prozesstemperaturen der CNT-Synthese agglomeriert, verändert sich der Abstand der Nanopartikel bei deren Bildung und die Kohlenstoff-Nanoröhren werden nicht vertikal ausgerichtet. Auf Gold-Submikrodrähten adhären Zellen ohne vorherige Beschichtung nicht. Wird das Substrat jedoch mit den Adhäsionspromotoren präpariert, bilden sich auch hier gleichmäßige, neuronale Netzwerke wie in Abbildung 8.4 verdeutlicht ist.



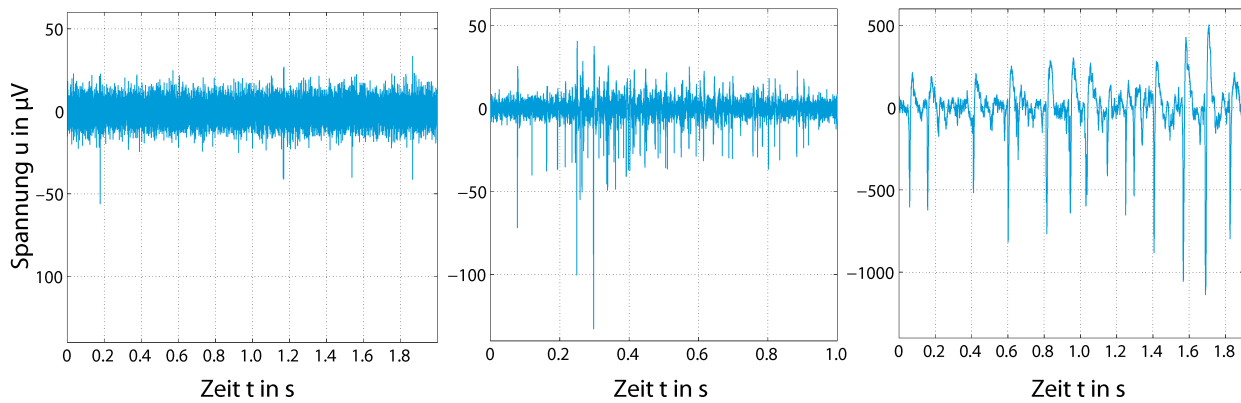
**Abbildung 8.4:** Embryonale Rattenneurone des Kortex auf Inseln aus Gold-Submikrodrähten mit vorheriger Beschichtung aus PDL und Laminin. Nervenzellen bilden ein dichtes und gleichmäßiges Netzwerk auf und um Inseln aus Gold-Submikrodrähten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass erhabene CNT-Strukturen sehr gut als neuronales Wachstumssubstrat geeignet sind und das Wachstum von Nervenzellen beeinflussen. Werden Substrate vor der Zellaussaat mit den Adhäsionspromotoren PDL und Laminin beschichtet, bilden sich sowohl auf erhabenen und planaren CNT-Strukturen als auch auf erhabenen Strukturen aus Gold-Submikrodrähten gleichmäßige, dichte neuronale Netzwerke.

## 8.2 Elektrophysiologie

Mikroelektrodenarrays werden mit Adhäsionspromotoren beschichtet und Neuronen nach Tabelle 8.1 darauf kultiviert. Die Arrays werden im Inkubator gelagert und für elektrophysiologische Versuche unter eine sterile Werkbank transferiert. Der schematische Versuchsaufbau ist in Abbildung 5.2 dargestellt. Die Mikroelektroden werden über Federkontakte eines Messkopfs kontaktiert und neuronale Signale über einen Verstärker (MEA1060, Multichannel Systems, Reutlingen), eine Platine und eine PC-Einsteckkarte (PCI 6255, National Instruments Germany GmbH, München) in einer Labview<sup>TM</sup>-Software dargestellt [839, 840]. Das Zellkulturmedium wird neben der integrierten Bezugselektrode zusätzlich über eine Ag/AgCl-Pelletelektrode (Multichannel Systems), die von oben in das Medium getaucht wird, mit dem Bezugspotential verbunden und über eine Heizplatte und einen Temperaturregler (TC01, Multichannel Systems) konstant auf 37°C gehalten. Neben der direkten Darstellung der Messsignale erlaubt das Programm auch die Speicherung von Daten für die spätere offline-Auswertung. Diese wird schließlich mit einer eigens entwickelten, auf Matlab<sup>TM</sup> (The MathWorks Inc., Natick, USA) basierten Software durchgeführt [744, 841, 842]. Etwa 10 Tage nach Zellaussaat können erste Aktionspotentiale detektiert werden, wie es in Abbildung 8.5 beispielhaft dargestellt ist. Die gesamte Netzwerkaktivität kann jedoch erst nach etwa 21 Tagen als konstant angesehen werden.





**Abbildung 8.5:** Beispielhafte Messungen neuronaler Aktivität a) mit einer planaren Goldelektrode, b) mit einer Elektrode mit integrierten ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren aus Dispersion und c) mit einer Elektrode mit integrierten Gold-Submikrodrähten. Deutlich sind die Unterschiede in der Signalamplitude zu erkennen.

Um das Netzrauschen aus den Messungen zu eliminieren, werden diese vor jeder Analyse mit einem 50 Hz-Hochpass gefiltert. Maximal messbare Signalamplituden können abgelesen und das Rauschen in signalfreien Zeitabschnitten berechnet werden. Mit diesen beiden Werten wird anschließend mit Formel 3.24 das jeweilige maximale Signal-Rausch-Verhältnis bestimmt. Die maximalen SNR-Werte für die gefertigten Mikroelektroden, die mit einem Messverstärker mit einer Bandbreite von 3 kHz bestimmt wurden (MEA1060, Multichannel Systems), sind in Tabelle 8.4 gegenübergestellt.

**Tabelle 8.4:** Übersicht der ermittelten maximalen Signal-Rausch-Verhältnisse für die verschiedenen Mikroelektroden mit integrierten Nanostrukturen. Alle Messungen wurden mit einem Messverstärker mit einer Bandbreite von 3 kHz durchgeführt (MEA1060, Multichannel Systems). Das Rauschen wird dabei in signalfreien Zeitabschnitten ermittelt, die angegebene Signalamplitude ist ein gemessener Maximalwert, um das maximal erreichbare SNR zu berechnen.

Elektrode	Rauschen in $\mu\text{V rms}$	max. Signalamplitude in $\mu\text{V}$	Signal-Rausch-Verhältnis in dB
Planares Gold	16	60	11,5
Ungeordnete CNTs	2,6	130	34,0
AuNWs 5,2 $\mu\text{m}$	3,3	1 200	51,2
AuNWs 10,7 $\mu\text{m}$	2,4	1 200	54,0
AuNWs 20,4 $\mu\text{m}$	2,4	1 200	54,0
AuNWs-PEDOT 5,2 $\mu\text{m}$	2,3	1 200	54,3
AuNWs-PEDOT 10,7 $\mu\text{m}$	2,2	1 200	54,7
AuNWs-PEDOT 20,4 $\mu\text{m}$	2,2	1 200	54,7

Die gemessenen Signalamplituden für planare Goldelektroden betragen lediglich  $46,1 \pm 6,9 \mu\text{V}$ , für Elektroden mit Kohlenstoff-Nanoröhren aus Dispersion immerhin  $88 \pm 27 \mu\text{V}$ . In beiden Fällen werden für die Berechnung des maximal erzielbaren SNR in Tabelle 8.4 die maximal gemessenen Werte von  $60 \mu\text{V}$  bzw.  $130 \mu\text{V}$  eingesetzt. Bei Mikroelektrodenarrays mit Gold-Submikrodrähten kann keine Abhängigkeit der Signalamplitude von der Höhe der Drähte festgestellt werden. Auch ein Einfluss einer PEDOT:PSS-Beschichtung auf die Signalamplitude kann nicht nachgewiesen werden. Insgesamt zeigen messbare Signalamplituden mit  $742 \pm 294 \mu\text{V}$  hierbei, möglicherweise durch die Dreidimensionalität verursacht, starke Schwankungen. Für die Berechnung des maximalen

Signal-Rausch-Verhältnisses wird daher wie zuvor die mit dieser Elektrodenart maximal gemessene Signalamplitude von  $1\,200\,\mu\text{V}$  eingesetzt. Auf den erhabenen Mikroelektroden können dabei mehrere Zellen gleichzeitig adhären, was wiederum dazu führen kann, dass ein gemessenes Signal von mehreren Zellen verursacht wird und dadurch eine höhere Signalamplitude aufweist. Durch den Anstieg der maximalen Signalamplitude wird die Hypothese gestärkt, dass Neurone sehr gut auf nano- bzw. submikrostrukturierten Oberflächen adhären und dadurch der Kopplungswiderstand  $R_{\text{seal}}$  des Ersatzschaltbildes zwischen Zelle und Elektrode sehr groß wird. Gleichzeitig wird durch die Reduktion der Impedanz das thermische Rauschen reduziert und durch beide Effekte das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich verbessert. Somit kann gezeigt werden, dass die sehr positiven elektrochemischen Eigenschaften in Kombination mit einer guten Adhäsion der Zellen (vgl. Kapitel 7) tatsächlich zu einer Verbesserung des SNR führen.

Um einen Vergleich mit anderen, in der Literatur beschriebenen, Ansätzen durchführen zu können, muss eine Normierung durchgeführt werden. Durch diese soll der Einfluss von unterschiedlichen Grundflächen der Elektroden sowie verschiedener Bandbreiten der eingesetzten Verstärker eliminiert werden. Hierzu wird das maximal messbare Signal auf die Grundfläche der jeweiligen Elektroden und das Rauschen sowohl auf die Fläche als auch auf die Bandbreite des Verstärkers bezogen. Durch die Johnson/Nyquist-Formel (vgl. Gleichung 3.18) ist das Rauschen  $U_{\text{therm,rms}}$  proportional zu  $\sqrt{\text{Re}(Z)\Delta f}$  und nach Gleichung 3.21 wiederum ist  $\text{Re}(Z)$  proportional zu  $1/A$ . Aus diesem Grund wird das Rauschen auf  $\sqrt{\Delta f/A}$  normiert. Da weiterhin teilweise Zellen mit stark unterschiedlichen Signalamplituden verwendet werden, müssen auch diese vergleichbar gemacht werden. Unterschiedliche Neuronentypen werden hierbei nicht unterschieden, jedoch Zellen der Zelllinie HL-1. Um diese Signale mit neuronalen Signalen vergleichen zu können, werden Messungen der jeweiligen Zelltypen, die mit planaren Elektroden durchgeführt wurden, miteinander verglichen und die Signalamplitude weiterer Messungen, die mit nano- bzw. submikrostrukturierten Elektroden durchgeführt wurden, mit diesem Faktor von  $U_{\text{sig HL-1, planar}}/U_{\text{sig Neuron, planar}} = 24$  gewichtet. In Tabelle 8.5 sind die für diesen Vergleich herangezogenen Elektroden mit den jeweiligen Eigenschaften zusammengefasst. Werden diese normierten Werte für Signal und Rauschen gegeneinander aufgetragen, so ergibt sich Abbildung 8.6.

**Tabelle 8.5:** Übersicht der für einen Vergleich herangezogenen Elektroden. Die Eigenschaften der in dieser Arbeit realisierten Elektroden werden mit einer Bandbreite von  $2\,950\,\text{Hz}$  aus Tabelle 8.4 entnommen.

\*Bei diesen Mikroelektroden wurden Zellen der HL-1 Zelllinie verwendet, die deutlich höhere Signalamplituden als neuronale Zellen aufweisen. Aus diesem Grund wurde die Signalamplitude mit einem Faktor von  $U_{\text{sig HL-1, planar}}/U_{\text{sig Neuron, planar}} = 24$  gewichtet.

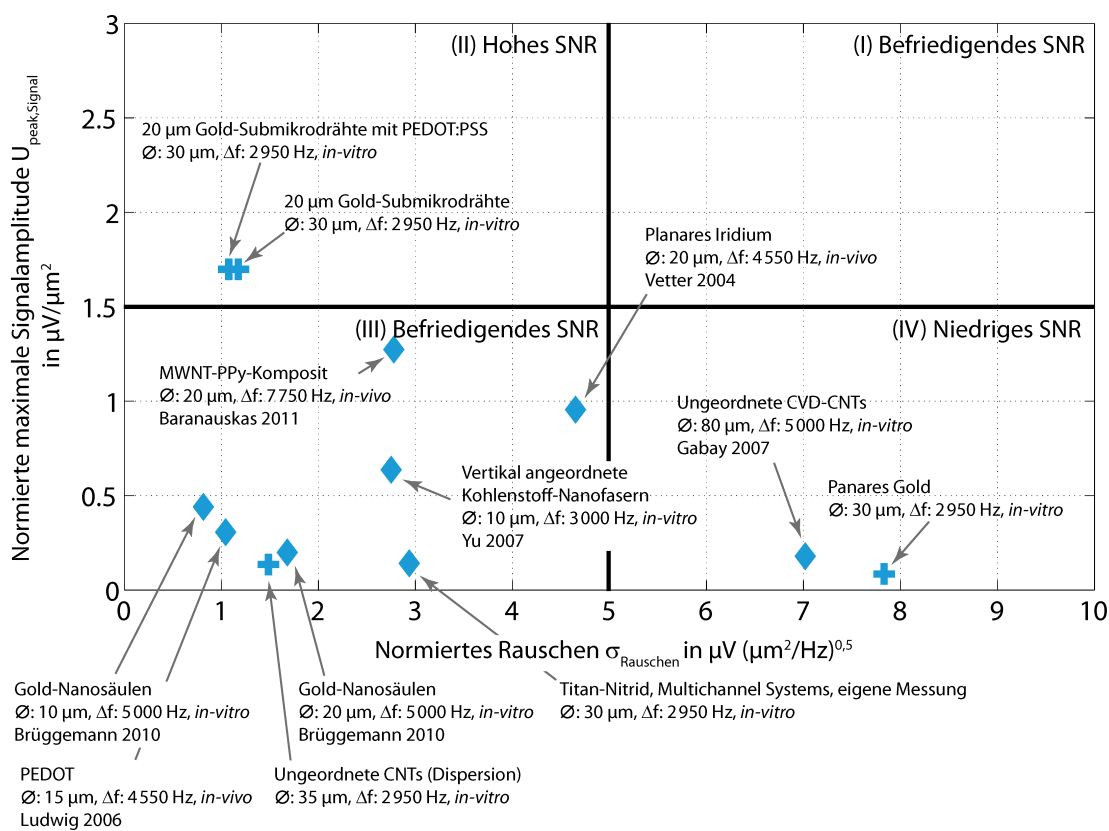
Elektrode	Durchmesser in $\mu\text{m}$	Signal in $\mu\text{V}$	Rauschen in $\mu\text{V rms}$	Bandbreite in Hz
Kohlenstoff-Nanofasern [365]	10	50	17	3 000
Kohlenstoff-Nanoröhren [362]	80	900	7	5 000
MWNT-PPy-Komposit [843]	20	400	13,8	7 750
Gold-Nanosäulen [363]	10	34,6*	6,5	5 000
Gold-Nanosäulen [363]	20	62,5*	6,7	5 000
Iridium planar [356]	20	300	17,7	4 550
Titan-Nitrid	30	100	6	2 950
PEDOT [402]	15	54	5,3	4 550

Elektroden in Feld IV weisen dabei ein hohes normiertes Rauschen und eine niedrige normierte Signalamplitude auf, wodurch sich ein niedriges (normiertes) Signal-Rausch-Verhältnis ergibt.



Dagegen zeigen Elektroden in Feld II ein geringes Rauschen bei gleichzeitig hohen Signalamplituden und damit auch ein hohes SNR. Elektroden in den Feldern I und III weisen mit geringen Rausch- und gleichzeitig geringen Signalamplituden bzw. hohen Rausch- und gleichzeitig hohen Signalamplituden befriedigende Werte des normierten Signal-Rausch-Verhältnisses.

Es zeigt sich, dass besonders Mikroelektroden mit integrierten Gold-Submikrodrähten ein sehr gutes Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen. Planare Goldelektroden weisen, wie zu erwarten war, das schlechteste SNR auf. Obwohl Gabay [362] mit ungeordneten, über chemische Schichtabscheidung hergestellte CNT-Elektroden sehr hohe Signalamplituden von etwa 900  $\mu\text{V}$  messen konnte, ist die normierte Signalamplitude aufgrund der großen Fläche der Elektroden mit einem Durchmesser von 80  $\mu\text{m}$  sehr gering und das flächenbezogene Rauschen hoch. CNT-Elektroden aus Dispersion, die in dieser Arbeit hergestellt wurden, zeigen geringes Rauschen, aber auch geringe Signalamplituden. Dennoch sind diese Elektroden durch ihren sehr geringen Fertigungsaufwand als positiv zu bewerten.



**Abbildung 8.6:** Vergleich des normierten Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) von verschiedenen Mikroelektroden. Eine Elektrode mit sehr hohem SNR befindet sich in Feld II, d. h. sie zeigt möglichst geringes Rauschen bei gleichzeitig hohen Signalamplituden. Die verwendeten normierten Werte können Tabelle 8.5 entnommen werden. Es ist ersichtlich, dass Elektroden mit integrierten Gold-Submikrodrähten, sowohl mit als auch ohne PEDOT:PSS-Beschichtung, ein sehr gutes normiertes Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen und daher auch sehr gute Messelektroden für neuronale Signale darstellen.

Durch Abbildung 8.6 wird verdeutlicht, dass insbesondere Elektroden mit integrierten Gold-Submikrodrähten, sowohl mit als auch ohne PEDOT:PSS-Beschichtung, ein sehr gutes normiertes Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen und daher sehr gut als Messelektroden für neuronale Signale eingesetzt werden können. Dies wird durch ein geringes Rauschen und gleichzeitig hohe Signalamplitude realisiert.

---

## 9 Zusammenfassung und Ausblick

---

Diese Arbeit beschreibt die Integration von Nano- und Submikrostrukturen mit hohem Aspektverhältnis und deren Verwendung als neuronale Schnittstelle. Motivation hierfür ist die Steigerung des Signal-Rausch-Verhältnisses beim Messen neuronaler Aktivität wodurch eine sehr robuste automatisierte Signaldetektion und -auswertung erzielt werden kann. Erst dadurch wird eine zuverlässige Funktion von Neuroimplantaten wie die *Closed Loop Tiefenhirnstimulation* oder Gehirn-Computer Schnittstellen (vgl. Abschnitt 2.2) ermöglicht. Die sehr große elektrochemisch aktive Oberfläche der Nanostrukturen führt zu einer geringen Elektrodenimpedanz und kann damit das Rauschen reduzieren. Weiter adhären Neuronen sehr gut auf mikro- und nanostrukturierten Oberflächen, was wiederum die Dämpfung des messbaren Signals reduziert und die messbare Signalamplitude erhöht. Durch Reduktion des Rauschens bei gleichzeitiger Erhöhung der Signalamplitude kann das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich verbessert werden. Die in dieser Arbeit entwickelten Mikroelektroden zeigen geringere Impedanzen und ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis als andere veröffentlichte Ansätze und besitzen daher ein großes Potential für den Einsatz in der *in-vivo*- und *in-vitro*-Forschung.

---

### 9.1 Zusammenfassung und Diskussion

---

Im Vordergrund dieser Arbeit steht die Entwicklung technologischer Fertigungsprozesse, um Nano- und Submikrostrukturen mit hohem Aspektverhältnis auf Mikroelektroden für neuronale Schnittstellen zu integrieren und die Bestimmung der elektrochemischen Eigenschaften dieser konzipierten und gefertigten Elektroden. In Kapitel 2 werden anhand von mehreren Beispielen für Neuroimplantate Anforderungen an Mess- und Stimulationselektroden an der Schnittstelle zu neuronalen Zellen abgeleitet und die Schnittstelle zwischen einer Mikroelektrode und Nervenzellen anschließend in Kapitel 3 detailliert diskutiert. Die Anforderungen beinhalten eine hohe räumliche Auflösung, was durch geringe geometrische Dimensionen realisiert werden kann sowie eine geringe Impedanz. Dies ermöglicht ein geringes Rauschen und kann durch eine möglichst hohe elektrochemisch aktive Oberfläche erreicht werden. In Kapitel 4 werden anschließend Eigenschaften, Synthesemethoden und die Biokompatibilität der in dieser Arbeit eingesetzten Nanostrukturen mit hohem Aspektverhältnis, Kohlenstoff-Nanoröhren und Gold-Submikrodrähten, erläutert.

Mögliche Konzepte zur Mikrointegration dieser Strukturen auf Mikroelektroden und die zu erwartenden Auswirkungen auf die Eigenschaften der Elektrode werden in Kapitel 5 hergeleitet und die konzipierten Fertigungsabläufe in Kapitel 6 realisiert. Es werden insgesamt vier verschiedene Mikroelektrodenkonzepte mit integrierten Nano- und Submikrostrukturen umgesetzt: erhabene Mikroelektroden mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren, planare Mikroelektroden mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren, erhabene Mikroelektroden mit Gold-Submikrodrähten und schließlich erhabene Mikroelektroden mit Gold-Submikrodrähten, die zusätzlich mit dem leitfähigen Polymer PEDOT:PSS beschichtet werden. Die Technologie zur Herstellung von Mikroelektroden mit Gold-Submikrodrähten lässt sich dabei durch Wahl geeigneter Template auch zur Herstellung von Gold-Nanodrähten, also Drähte mit einem Durchmesser  $< 100$  nm, übertragen. In dieser Arbeit wurden jedoch aufgrund der zurzeit begrenzten Anzahl von Drähten pro Fläche (Drahtdichte) Drähte mit einem Durchmesser von 200 nm hergestellt. Der Einsatz von kleineren Drähten führt bei gleicher absoluter Anzahl von Drähten zu einem geringeren Oberflächenzugewinn im Vergleich zu größeren Drähten. Dies wiederum führt zu einer höheren Impedanz, da auch der Kapazitätszugewinn geringer ausfällt.

Nach Fertigung werden die Eigenschaften der verschiedenen Mikroelektroden in Kapitel 7 untersucht und miteinander verglichen. Abschließend werden die konzipierten und technologisch realisierten Mikroelektroden in Kapitel 8 in neuronalen Zellkulturen angewandt und das jeweilige Signal-Rausch-Verhältnis bestimmt. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Arbeit mehr als 400 Einzelchips für die Synthese von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren gefertigt. Weiterhin wurden ca. 75 100 mm-Wafer für die Integration von Gold-Submikrodrähten und ca. 25 100 mm-Wafer für die Integration von ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren prozessiert. Nach Fertigung wurden mehr als 1 000 Goldelektroden mit dem leitfähigen Polymer PEDOT:PSS beschichtet und insgesamt über 2 500 Elektroden untersucht und charakterisiert. Über 10 unabhängige neuronale Zellkulturexperimente wurden durchgeführt, um das Wachstum von Neuronen auf den Nano- und Submikrostrukturen zu untersuchen und die Funktion der nano- bzw. submikrostrukturierten Mikroelektroden zu prüfen.

Der neuartige Ansatz für die Integration von Nano- und Submikrostrukturen mit hohem Aspektverhältnis auf Mikroelektroden für neuronale Schnittstellen sowie die Fortschritte im Bereich der Prozesstechnologie konnten auf mehreren nationalen und internationalen Fachtagungen vorgestellt und diskutiert werden und wurden dabei teilweise für ihre hohe Qualität ausgezeichnet. Darüber hinaus wurden weitere Ergebnisse in mehreren internationalen Fachzeitschriften publiziert. Die konzipierten Fertigungsverfahren erweisen sich als verschieden komplex und zielführend. Mikroelektroden mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren lassen zwar eine sehr hohe elektrochemisch aktive Oberfläche und damit sehr gute Elektroden Eigenschaften erwarten, jedoch verlangt der Prozess den Einsatz ausschließlich hochtemperaturstabiler Materialien und kann aufgrund der Größe des Syntheseofens nur auf bereits vereinzelt Chips durchgeführt werden. Ferner reagiert die Synthese der Kohlenstoff-Nanoröhren sehr empfindlich selbst auf kleinste Abweichungen der Prozessparameter. Hierbei ist besonders das strukturierte Aufbringen der Katalysatormaterialien Aluminium und Eisen als kritisch einzustufen. Wird beispielsweise die Temperatur des Substrats beim Aufdampfen zu hoch, kann der Resist durch induziertes Quervernetzen kaum noch vom Substrat gelöst werden. Dies wiederum verhindert eine strukturierte Synthese der Kohlenstoff-Nanoröhren. Auch die Stabilität von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren auf Mikroelektroden ist schlecht, was einen Einsatz in physiologischer Umgebung erschwert. Obwohl die Impedanz bei einer Frequenz von  $f = 1$  kHz bereits bei einer Höhe von lediglich  $2\text{ }\mu\text{m}$  um den Faktor 57 im Vergleich zu planaren Elektroden reduziert wird, kann aus diesem Grund keine Aussage über das Signal-Rausch-Verhältnis dieser Elektroden getroffen werden.

Im Vergleich dazu können ungeordnete Kohlenstoff-Nanoröhren, die aus einer Dispersion abgeschieden werden, die Impedanz einer Mikroelektrode nicht so stark reduzieren wie es hohe, vertikal angeordnete CNTs theoretisch könnten, die Impedanzreduktion bei einer Frequenz von  $f = 1$  kHz beträgt aber dennoch 62. Der Fertigungsprozess ist vergleichsweise einfach, lediglich das Trockenätzen von Polyimid ist kritisch. Bei zu langem Ätzen können durch eine vorhandene Isotropie die Mikroelektroden ungewollt vergrößert werden und spätere Messungen verfälschen. Obwohl die CNTs nur durch Oberflächen-Wechselwirkungen an die Goldelektrode gebunden sind, erweisen sich die nanostrukturierten Mikroelektroden als sehr stabil. Selbst nach 28 Tagen unter physiologischen Bedingungen und 24 Stunden unter Einwirkung von Ultraschall ändern sich die Impedanz und Kapazität der Elektrode nicht signifikant. Durch den Einsatz dieser nanostrukturierten Mikroelektroden kann das Signal-Rausch-Verhältnis im Vergleich zu planarem Gold um 22,5 dB verbessert werden. Da bei dieser Fertigung keine hohen Temperaturen verwendet werden, ist eine Integration auf ein flexibles Polyimid-Substrat möglich.

Durch den Einsatz von photolithographisch strukturierbarem Resist als Passivierungsschicht bei Mikroelektroden mit integrierten Gold-Submikrodrähten ist das grundlegende Fertigungsverfahren der Mikroelektrodenarrays sehr einfach und robust. Auch die Integration des Templat durch

thermisches Laminieren ist einfach und mit den gefundenen Parametern sehr gut reproduzierbar. Mikroelektroden mit integrierten Gold-Submikrodrähten weisen eine von der Höhe der Nanodrähte abhängige Impedanz auf. Bei einer Höhe von 20,4  $\mu\text{m}$  kann die Impedanz im Vergleich zu planarem Gold um einen Faktor von 109 reduziert und das Signal-Rausch-Verhältnis um 42,5 dB verbessert werden. Die Elektroden weisen selbst nach mechanischer Belastung und nach Lagerung unter physiologischen Bedingungen stabile Eigenschaften auf. Eine Beschichtung der Gold-Drähte mit dem leitfähigen Polymer PEDOT:PSS führt bei gleicher Drahthöhe im Vergleich zu einer planaren, unbeschichteten Goldelektrode zu einer Impedanzverbesserung bei  $f = 1 \text{ kHz}$  von 469 und einer Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses um 43,2 dB. Bei Lagerung erweisen sich diese Elektroden als stabil, bei mechanischer Beanspruchung verschlechtern sich die Eigenschaften aber signifikant, was auf eine schlechte Haftung des Polymers an den Gold-Submikrodrähten zurückzuführen ist. Dennoch sind Elektroden mit PEDOT beschichteten Gold-Submikrodrähten allen anderen hier untersuchten Elektroden überlegen und eignen sich sehr gut als neuronale Schnittstelle. Auch Gold-Nanodrähte können durch einen leicht modifizierten Fertigungsprozess auf flexible Polyimid-Substrate integriert werden.

Im Vergleich zu anderen, in der Vergangenheit publizierten Ansätzen zeigen besonders Elektroden mit integrierten Gold-Submikrodrähten, sowohl mit als auch ohne eine PEDOT:PSS-Beschichtung, sehr gute Resultate. Diese Elektroden sind daher auch hervorragend als Messelektroden für neuronale Signale einsetzbar. Elektroden mit ungeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren aus Dispersion sind in diesem Vergleich anderen Elektroden zwar unterlegen, wird jedoch der geringe Aufwand zur Herstellung berücksichtigt, sind auch diese Elektroden als sehr positiv zu bewerten.

---

## 9.2 Ausblick

---

Mikroelektroden mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren besitzen viel versprechende Eigenschaften, jedoch muss die Stabilität und die Reproduzierbarkeit des Fertigungsprozesses deutlich verbessert werden, um diese auch nutzbar zu machen. Daher bietet sich die Weiterführung dieses Arbeitsaspektes im direkten Anschluss an diese Arbeit an. Ebenso sollte die Haftung von PEDOT:PSS auf metallischen Schichten untersucht und verbessert werden. Möglich wäre auch, Gold durch ein günstigeres Metall wie beispielsweise Nickel zu ersetzen. Da Zellen bei einer stabilen Beschichtung mit PEDOT nicht mehr mit dem Metall in Verbindung kommen, ist die Biokompatibilität des verwendeten Basismaterials als unkritisch einzustufen und erlaubt möglicherweise eine kosteneffizientere Fertigung. Weitere Optimierungs- bzw. Anwendungsfelder der nano- und submikrostrukturierten Mikroelektroden werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

---

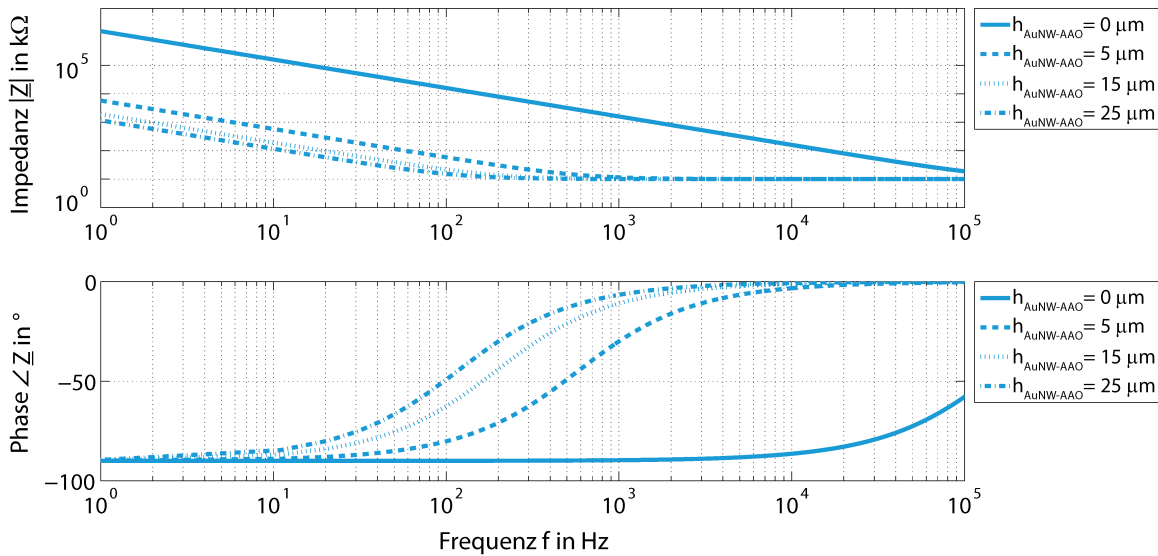
### 9.2.1 Variation der Gold-Nanodrähte

---

Die Eigenschaften der Mikroelektroden hängt sehr stark von der elektrochemisch aktiven Oberfläche ab. Eine Erhöhung der Dichte von Gold-Drähten bei gleichzeitiger Reduktion des Durchmessers führt zu einer sehr hohen Kapazität der Mikroelektrode und damit zu einer geringen Impedanz. Eine alleinige Reduktion des Durchmessers unter 100 nm würde in einer geringeren Oberfläche im Vergleich zu den in dieser Arbeit realisierten Submikrodrähten mit einem Durchmesser von 200 nm resultieren. Durch eine zusätzliche Erhöhung der Anzahl dieser Gold-Nanodrähte pro Fläche kann jedoch die elektrochemisch aktive Oberfläche einer Elektrode stark vergrößert und die Impedanz deutlich reduziert werden. In Abbildung 9.1 ist eine Simulation für Gold-Nanodrähte verschiedener Höhe  $h_{\text{AuNW-AAO}}$  mit einem Drahtdurchmesser von 35 nm und einer Dichte von  $500 \mu\text{m}^{-2}$  dargestellt [844]. Die Kapazität ergibt sich dabei nach  $C_{\text{el}} = (54,98 \cdot h_{\text{AuNW-AAO}} / \mu\text{m} + 1) C_0$  und

ist damit sogar höher als die Kapazitätsverbesserung, die durch Integration von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren erreicht werden kann. Diese ergibt sich nach Abschnitt 5.4 zu  $C_{el} = (45,24 h_{VACNT}/\mu\text{m} + 1) C_0$ .

Für eine Integration von Gold-Nanodrähten mit anderem Durchmesser und anderer Dichte muss ein passendes Templat gefunden und in das Mikrosystem integriert werden. Kommerziell erhältlich sind diverse Polycarbonatfolien mit Nanokanälen, aber auch Membranen aus anodisiertem Aluminiumoxid, die durch ihre Dicke von bis zu 100  $\mu\text{m}$  und Poren  $\geq 25$  nm die Synthese von Nanodrähten mit einem Aspektverhältnis von bis zu 4000 ermöglichen. Auch für die Simulation in Abbildung 9.1 wurden die Parameter eines solchen Templats beispielhaft verwendet. Hierfür müssen Prozessparameter angepasst oder umgestellt werden, da sich die möglichen Materialien stark in ihren Eigenschaften wie beispielsweise der Flexibilität, dem thermischen Ausdehnungsverhalten oder der Benetzbarkeit unterscheiden.



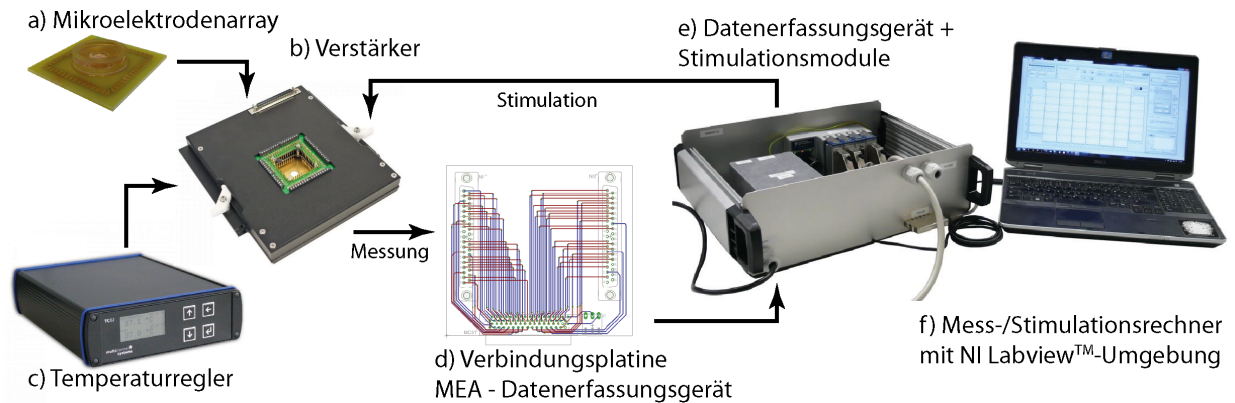
**Abbildung 9.1:** Simulation der Impedanzcharakteristik einer Mikroelektrode mit Gold-Nanodrähten verschiedener Höhe  $h_{\text{AuNW-AAO}}$  nach Betrag und Phase. Die Nanodrähte haben einen Durchmesser von 35 nm und eine Dichte von  $500 \mu\text{m}^{-2}$ . Bereits sehr kurze Drähte haben deutliche, mit vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren vergleichbare Auswirkungen auf die Charakteristik der Mikroelektrode.

## 9.2.2 Stimulation von neuronalen Zellen

In dieser Arbeit lag der Schwerpunkt der Charakterisierung der konzipierten und realisierten Mikroelektroden auf der Messung neuronaler Aktivität. Da für viele Anwendungen (vgl. Abschnitt 2.2) jedoch eine elektrische Stimulation von Nervenzellen benötigt wird, sollte aufbauend auf diese Arbeit auch das Stimulationsverhalten der Elektroden untersucht werden. Dies sollte besonders im Hinblick auf die maximal übertragbare Ladung durch Chronopotentiometrie und Chronoamperometrie erfolgen. Sehr interessant für Implantate ist weiter die Stimulation in direkter Kombination mit einer Messung (*closed-loop*), die es erlaubt durch Stimulation hervorgerufene Änderungen der neuronalen Aktivität direkt zu detektieren und ggf. Stimulationsparameter zu adaptieren. Hierfür wurde bereits in einer betreuten Masterarbeit ein Stimulationssystem entwickelt, das die bisherige Aufnahmesoftware um mehrere Stimulationsmodule ergänzt, wie es in Abbildung 9.2 dargestellt ist [840, 845]. Datenerfassungsmodule (NI 9205, National Instruments Germany GmbH, München) sowie Stimulationsmodule (NI 9264, National Instruments Germany



GmbH) werden bei diesem System über eine USB-Schnittstelle mit einem Mess- und Stimulationsrechner verbunden. Eine Software erlaubt sowohl das gleichzeitige Messen aller Elektroden als auch die elektrische Stimulation über Spannungssignale von bis zu 32 Elektroden. Um schließlich einen *closed-loop*-Versuchsaufbau zu realisieren, müssen Auswertealgorithmen echtzeitfähig in die neue Software implementiert werden.



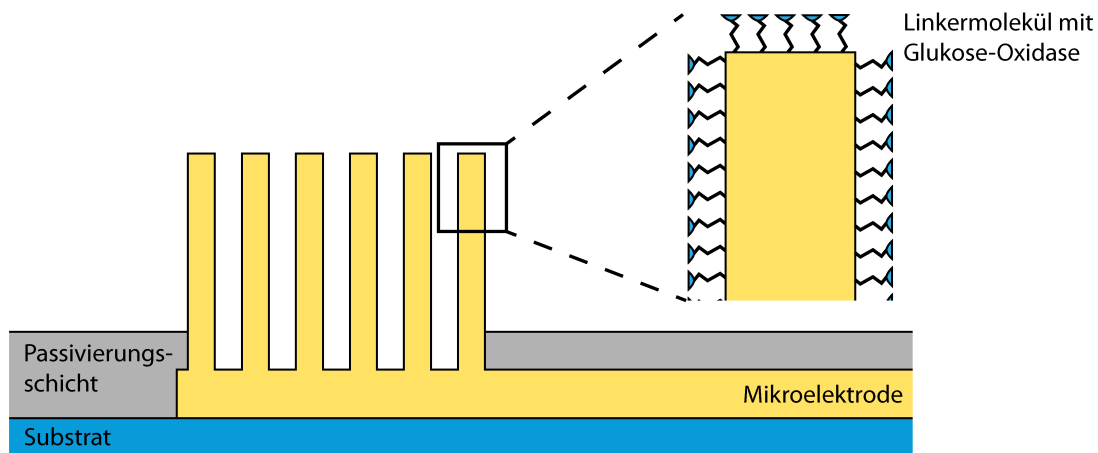
**Abbildung 9.2:** Versuchsaufbau zur *closed-loop*-Messung und Stimulation von neuronalen Netzwerken auf Mikroelektrodenarrays. Das Mikroelektrodenarray (a) und der Temperaturregler (TC01, Multichannel Systems [846] c) werden mit dem Verstärker (MEA1060-Inv, Multichannel Systems [348] b) verbunden. Der Verstärker wird mit einer Verbindungsplatine (d) kontaktiert, um die Messsignale der einzelnen Elektroden an die Belegung des Datenerfassungsgeräts (e) anzupassen. Gleichzeitig versorgt diese Platine den Verstärker mit der benötigten Spannung. Das Datenerfassungsgerät [847] ist mit einem Mess-/Stimulationsrechner (f) verbunden, auf dem die Messsignale mit Hilfe eines auf Labview™ basierten Programms angezeigt, ausgewertet und gespeichert werden können. Gleichzeitig erlaubt diese Software die Bereitstellung von Stimulationspulsen, mit denen einzelne Elektroden des Mikroelektrodenarrays über Stimulationsmodule (e) mit elektrischen Spannungssignalen beaufschlagt werden können.

Sind die in dieser Arbeit hergestellten Mikroelektroden nicht nur für die Messung sondern auch für die elektrische Stimulation neuronaler Aktivität gut geeignet, wäre eine Realisierung von Mikroelektrodenarrays für *closed-loop*-Versuche sehr unkompliziert, da jede Elektrode sowohl für Stimulation und als auch für Messungen eingesetzt werden könnte und nicht im Vorfeld getrennte Stimulations- und Messelektroden konzipiert und realisiert werden müssten.

### 9.2.3 Submikrostrukturierte Mikroelektroden als Molekülsensor

Die in dieser Arbeit konzipierten und technologisch realisierten Mikroelektroden mit integrierten Nano- bzw. Submikrostrukturen sind nicht nur für neuronale Schnittstellen interessant, sondern für jede Anwendung, bei der eine große reaktive Fläche benötigt wird. Besonders die mit PEDOT beschichteten Gold-Nanodraht-Elektroden besitzen ein großes Potential für weitere Anwendungen. So lässt sich beispielsweise, wie in Abbildung 9.3 dargestellt, das Enzym Glukose-Oxidase direkt oder über Drittmoleküle, sogenannte Linkermoleküle, an Gold aber auch an PEDOT aufbringen [404, 848]. Bindet dann Glukose an dieses Enzym können sich die elektrochemischen Eigenschaften der Elektrode verändern. Solche Veränderungen könnten über elektrochemische Impedanzspektroskopie oder zyklische Voltammetrie detektiert und die nano- bzw. submikrostrukturierten Elektroden somit als Glucose-Sensor eingesetzt werden. Die hohe Oberfläche hätte dabei den Vorteil, dass möglichst viele Reaktionen zwischen Enzym und Glukose stattfinden können und die Nachweisgrenze reduziert werden kann [849, 850].





**Abbildung 9.3:** Mikroelektrode mit Gold-Drähten als Glukosesensor. Das Enzym Glukose-Oxidase kann entweder direkt oder über Drittmoleküle an Gold oder PEDOT gebunden werden. Reagiert dann Glukose mit diesem Enzym können sich die elektrochemischen Eigenschaften der Elektrode verändern und Glukose nachgewiesen werden.

Weiter kann durch die Nanostrukturierung der Oberfläche die Größe der Elektroden reduziert werden, ohne die Nachweisgrenze zu erhöhen. Diese Miniaturisierung könnte somit die Integration der Messelektroden in eine Mikrofluidik ermöglichen und damit in ein sogenanntes Chiplabor (engl. lab on a chip) eingebunden werden. Über das Anbinden anderer Linkermoleküle an die Oberfläche lässt sich das Spektrum detektierbarer Substanzen erweitern.

---

## Literatur

---

- [1] X. HUANG, I. EL-SAYED, W. QIAN und M. EL-SAYED. „Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods“. In: *Journal of the American Chemical Society* 128.6 (2006), S. 2115–2120. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja057254a.
- [2] R. FEYNMAN. „There’s plenty of room at the bottom“. In: *Engineering and Science* 23.5 (1960), S. 22–36.
- [3] N. TANIGUCHI. „On the basic concept of nanotechnology“. In: *Proceedings of the International Conference on Production Engineering Part II*. Japan Society of Precision Engineering. 1974, S. 18–23.
- [4] D. BOYD und Z. SLANINA. „Introduction and foreword to the special issue commemorating the thirtieth anniversary of Eiji Osawa’s C<sub>60</sub> paper“. In: *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 19.2 (2001), S. 181–184. ISSN: 1093-3263. DOI: 10.1016/S1093-3263(00)00106-6.
- [5] H. KROTO, J. HEATH, S. O’BRIEN, R. CURL und R. SMALLEY. „C<sub>60</sub>: buckminsterfullerene“. In: *Nature* 318.6042 (1985), S. 162–163. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/318162a0.
- [6] K. DREXLER. *Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*. Anchor Books, 1986. ISBN: 0385199732.
- [7] K. DREXLER. *Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation*. John Wiley & Sons, 1992. ISBN: 0471575186.
- [8] *Royal Society and Royal Academy of Engineering, Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties*. 2004. URL: <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm> (besucht am 27.12.2013).
- [9] P. HATTO. *ISO/TC 229 - Nanotechnologies*. Genf, 06/2008.
- [10] *Nanotechnologien - Terminologie und Begriffe für Nanoobjekte - Nanopartikel, Nanofaser und Nano-plättchen (ISO/TS 27687:2008); Deutsche Fassung CEN ISO/TS 27687:2009*. ST, VN. 02/2010.
- [11] *Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), nano.DE-Report*. 2011. URL: <http://www.bmbf.de/de/nanotechnologie.php> (besucht am 27.12.2013).
- [12] F. GREINER. „Mikro-Nano-Integration für metallische Mikrosysteme mit vertikal integrierten Feder-elementen“. Diss. Technische Universität Darmstadt, 2013.
- [13] *Battelle Memorial Institute and Foresight Nanotech Institute, Productive Nanosystems - A Nanotechnology Roadmap*. 2007. URL: <http://www.foresight.org/roadmaps/> (besucht am 27.12.2013).
- [14] M. MEADOR, B. FILES, J. LI, H. MANOHARA, D. POWELL und E. SIOCHI. *Draft Nanotechnology Roadmap - Technology Area 10*. 2010. URL: [http://www.nasa.gov/offices/oct/home/roadmaps/#.Ur09\\_rSQPXg](http://www.nasa.gov/offices/oct/home/roadmaps/#.Ur09_rSQPXg) (besucht am 27.12.2013).
- [15] *Europäische Kommission, High-Level Expert Group on Key Enabling Technologies - Enterprise and Industry*. 2011. URL: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/ict/key\\_technologies/kets\\_high\\_level\\_group\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/ict/key_technologies/kets_high_level_group_en.htm) (besucht am 27.12.2013).
- [16] *Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Hightech-Strategie 2020 für Deutschland*. 2010. URL: <http://www.bmbf.de/de/6618.php> (besucht am 27.12.2013).
- [17] *Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Aktionsplan Nanotechnologie 2015*. 2011. URL: <http://www.bmbf.de/de/nanotechnologie.php> (besucht am 27.12.2013).
- [18] V. WAGNER und A. ZWECK. *Nanomedizin - Innovationspotentiale in Hessen für Medizintechnik und Pharmazeutische Industrie Bd. 2*. ger. Wiesbaden: Schriftenreihe der Aktionslinie Hessen-Nanotech des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung, 2008.
- [19] O. SALATA. „Applications of nanoparticles in biology and medicine“. In: *Journal of Nanobiotechnology* 2.3 (2004), S. 1–6. ISSN: 1477-3155. DOI: 10.1186/1477-3155-2-3.

- [20] R. SINGH und H. NALWA. „Medical applications of nanoparticles in biological imaging, cell labeling, antimicrobial agents, and anticancer nanodrugs“. In: *Journal of Biomedical Nanotechnology* 7.4 (2011), S. 489–503. ISSN: 1550-7033. DOI: 10.1166/jbn.2011.1324.
- [21] J. KREUTER, D. SHAMENKOV, V. PETROV, P. RAMGE, K. CYCHUTEK, C. KOCH-BRANDT und R. ALYAUTDIN. „Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier“. In: *Journal of drug targeting* 10.4 (2002), S. 317–325. ISSN: 1061-186X. DOI: 10.1080/10611860290031877.
- [22] G. SILVA. „Nanotechnology approaches to crossing the blood-brain barrier and drug delivery to the CNS“. In: *BMC neuroscience* 9.Suppl 3 (2008), S4. ISSN: 1471-2202. DOI: 10.1186/1471-2202-9-S3-S4.
- [23] A. BIANCO, K. KOSTARELOS und M. PRATO. „Applications of carbon nanotubes in drug delivery“. In: *Current Opinion in Chemical Biology* 9.6 (2005), S. 674–679. ISSN: 1367-5931. DOI: 10.1016/j.cbpa.2005.10.005.
- [24] G. PASTORIN, W. WU, S. WIECKOWSKI, J. BRIAND, K. KOSTARELOS, M. PRATO und A. BIANCO. „Double functionalisation of carbon nanotubes for multimodal drug delivery“. In: *Chemical Communications* 11 (2006), S. 1182–1184. ISSN: 1359-7345. DOI: 10.1039/b516309a.
- [25] J.-F. CHEN, M.-Y. ZHOU, L. SHAO, Y.-Y. WANG, J. YUN, N. CHEW und H.-K. CHAN. „Feasibility of preparing nanodrugs by high-gravity reactive precipitation“. In: *International journal of pharmaceutics* 269.1 (2004), S. 267–274. ISSN: 0378-5173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.09.044.
- [26] K. MAIER-HAUFF, F. ULRICH, D. NESTLER, H. NIEHOFF, P. WUST, B. THIESEN, H. ORAWA, V. BUDACH und A. JORDAN. „Efficacy and safety of intratumoral radiotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme“. In: *Journal of Neuro-oncology* 103.2 (2011), S. 317–324. ISSN: 0167-594X. DOI: 10.1007/s11060-010-0389-0.
- [27] X. HUANG, S. NERETINA und M. EL-SAYED. „Gold nanorods: from synthesis and properties to biological and biomedical applications“. In: *Advanced Materials* 21.48 (2009), S. 4880–4910. ISSN: 0935-9648. DOI: 10.1002/adma.200802789.
- [28] L. COGNET, C. TARDIN, D. BOYER, D. CHOQUET, P. TAMARAT und B. LOUNIS. „Single metallic nanoparticle imaging for protein detection in cells“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.20 (2003), S. 11350–11355. ISSN: 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.1534635100.
- [29] X. MONTET, K. MONTET-ABOU, F. REYNOLDS, R. WEISSLEDER und L. JOSEPHSON. „Nanoparticle imaging of integrins on tumor cells“. In: *Neoplasia (New York, NY)* 8.3 (2006), S. 214–222. ISSN: 1522-8002. DOI: 10.1593/neo.05769.
- [30] P. WINTER, A. MORAWSKI, S. CARUTHERS, R. FUHRHOP, H. ZHANG, T. WILLIAMS, J. ALLEN, E. LACY, J. ROBERTSON, G. LANZA und S. WICKLINE. „Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with  $\alpha v \beta 3$ -integrin-targeted nanoparticles“. In: *Circulation* 108.18 (2003), S. 2270–2274. ISSN: 0009-7322. DOI: 10.1161/01.CIR.0000093185.16083.95.
- [31] K. FUJIHARA, M. KOTAKI und S. RAMAKRISHNA. „Guided bone regeneration membrane made of polycaprolactone/calcium carbonate composite nano-fibers“. In: *Biomaterials* 26.19 (2005), S. 4139–4147. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.014.
- [32] G. MENDONCA, D. MENDONCA, F. ARAGAO und L. COOPER. „Advancing dental implant surface technology—from micron-to nanotopography“. In: *Biomaterials* 29.28 (2008), S. 3822–3835. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.012.
- [33] M. GOLDBERG, R. LANGER und X. JIA. „Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering“. In: *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 18.3 (2007), S. 241–268. ISSN: 0920-5063. DOI: 10.1163/156856207779996931.
- [34] J. SHI, A. VOTRUBA, O. FAROKHZAD und R. LANGER. „Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: from discovery to applications“. In: *Nano Letters* 10.9 (2010), S. 3223–3230. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl102184c.

- [35] Y. KIM, R. HITCHCOCK, M. BRIDGE und P. TRESKO. „Chronic response of adult rat brain tissue to implants anchored to the skull“. In: *Biomaterials* 25.12 (2004), S. 2229–2237. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.09.010.
- [36] F. KEOHAN, X. WEI, A. WONGSARNPIGOON, E. LAZARO, J. DARGA und W. GRILL. „Fabrication and evaluation of conductive elastomer electrodes for neural stimulation“. In: *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 18.8 (2007), S. 1057–1073. ISSN: 0920-5063. DOI: 10.1163/156856207781494395.
- [37] N. KOTOV, J. WINTER, I. CLEMENTS, E. JAN, B. TIMKO, S. CAMPIDELLI, S. PATHAK, A. MAZZATENTA, C. LIEBER, M. PRATO, R. BELLAMKONDA, G. SILVA, K. N.W.S., F. PATOLSKY und L. BALLERINI. „Nanomaterials for neural interfaces“. In: *Advanced Materials* 21.40 (2009), S. 3970–4004. ISSN: 0935-9648. DOI: 10.1002/adma.200801984.
- [38] G. GERLACH und W. DÖTZEL. *Einführung in die Mikrosystemtechnik: ein Kursbuch für Studierende*. Hanser Verlag, 2006. ISBN: 3446225587.
- [39] R. SCHLISSER. *Neue Entwicklungen in der Mikrosystemtechnik - Anforderungen an die Systemintegration*. 02.07.01 - VDI/VDE - IT Public Relations. dez/2003.
- [40] T. ADAMS und R. LAYTON. *Introductory MEMS: fabrication and applications*. Springer New York, 2010. ISBN: 978-0-387-09510-3. DOI: 10.1007/978-0-387-09511-0.
- [41] F. VÖLKLEIN und T. ZETTERER. *Praxiswissen Mikrosystemtechnik: Grundlagen-Technologien-Anwendungen*. Vieweg + Teubner, 2006. ISBN: 3528138912.
- [42] S. RAO und J. WINTER. „Adhesion molecule-modified biomaterials for neural tissue engineering“. In: *Frontiers in Neuroengineering* 2.6 (2009). ISSN: 1662-6443. DOI: 10.3389/neuro.16.006.2009.
- [43] R. ROTHSCILD. „Neuroengineering Tools/Applications for Bidirectional Interfaces, Brain–Computer Interfaces, and Neuroprosthetic Implants—A Review of Recent Progress“. In: *Frontiers in Neuroengineering* 3.112 (2010), S. 1–15. ISSN: 1662-6443. DOI: 10.3389/fneng.2010.00112.
- [44] K. STRALEY und S. HEILSHORN. „Design and adsorption of modular engineered proteins to prepare customized, neuron-compatible coatings“. In: *Frontiers in Neuroengineering* 2.9 (2009). ISSN: 1662-6443. DOI: 10.3389/neuro.16.009.2009.
- [45] R. THOMPSON. *Das Gehirn*. Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft, 1990. ISBN: 3-89330-696-X.
- [46] D. SILVERTHORN. *Physiologie*. Pearson, 2009. ISBN: 978-3-8273-7333-5.
- [47] H. REICHERT. *Neurobiologie*. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2000. ISBN: 3-13-745302-X.
- [48] E. KANDEL, J. SCHWARTZ und T. JESSELL. *Principles of neural science*. New York [u.a.]: McGraw-Hill, 2000. ISBN: 978-0-8385-7701-1.
- [49] D. SILVERTHORN und B. JOHNSON. *Physiology*. Pearson/Benjamin Cummings, 2004. ISBN: 978-3-8273-7333-5.
- [50] A. HODGKIN und A. HUXLEY. „A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve“. In: *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), S. 500–544. ISSN: 0022-3751.
- [51] K. GILCHRIST. „Characterization and Validation of Cell-based Biosensors“. Diss. Citeseer, 2003.
- [52] P. DAYAN und L. ABBOTT. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. MIT Press, 2005, 576 S. ISBN: 978-0262541855.
- [53] T. WEISS. *Cellular biophysics, volume 2: electrical properties*. Cambridge, MA: MIT Press, 1996. ISBN: 0262231840.
- [54] C. HENRIQUEZ. „Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model“. In: *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 21.1 (1993), S. 1–77. ISSN: 1943-619X.
- [55] J. WIKSWO JR, S. LIN und R. ABBAS. „Virtual electrodes in cardiac tissue: a common mechanism for anodal and cathodal stimulation“. In: *Biophysical Journal* 69.6 (1995), S. 2195–2210. ISSN: 0006-3495. DOI: 10.1016/S0006-3495(95)80115-3.
- [56] B. ROTH. „Electrical conductivity values used with the bidomain model of cardiac tissue“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 44.4 (1997), S. 326–328. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/10.563303.

- [57] B. ROTH. „Numerical Simulations of Cardiac Tissue Excitation and Pacing Using the Bidomain Model“. In: *The Open Pacing, Electrophysiology and Therapy Journal* 4 (2011), S. 1–9. ISSN: 1876-536X. DOI: 10.2174/1876536X01104010001.
- [58] P. CHRISTEN und R. JAUSSI. *Biochemie*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2004, 635 S. ISBN: 978-3540211648.
- [59] C. NATHAN und M. SPORN. „Cytokines in context“. In: *The Journal of cell biology* 113.5 (1991), S. 981–86. ISSN: 0021-9525. DOI: 10.1083%2Fjcb.113.5.981.
- [60] B. ALBERTS, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS und P. WALTER. *Molekularbiologie der Zelle*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2011, 1990 S. ISBN: 978-3527323845.
- [61] H. PLATTNER und J. HENTSCHEL. *Zellbiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2011, 533 S. ISBN: 978-3131065148.
- [62] H. TATSUMI, Y. KATAYAMA und M. SOKABE. „Attachment of growth cones on substrate observed by multi-mode light microscopy“. In: *Neuroscience Research* 35.3 (1999), S. 197–206. ISSN: 0168-0102. DOI: 10.1016/S0168-0102(99)00085-1.
- [63] A. VON PHILIPSBORN, S. LANG, J. LOESCHINGER, A. BERNARD, C. DAVID, D. LEHNERT, F. BONHOEFFER und M. BASTMEYER. „Growth cone navigation in substrate-bound ephrin gradients“. In: *Development* 133.13 (2006), S. 2487–95. ISSN: 0950-1991. DOI: 10.1242/dev.02412.
- [64] T. ZHANG, J. STILWELL, D. GERION, L. DING, O. ELBOUDWAREJ, P. COOKE, J. GRAY, A. ALIVISATOS und F. CHEN. „Cellular effect of high doses of silica-coated quantum dot profiled with high throughput gene expression analysis and high content cellomics measurements“. In: *Nano Letters* 6.4 (2006), S. 800–808. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl0603350.
- [65] R. FRICKE, P. ZENTIS, L. RAJAPPA, B. HOFMANN, M. BANZET, A. OFFENHÄUSSER und S. MEFFERT. „Axon guidance of rat cortical neurons by microcontact printed gradients“. In: *Biomaterials* 32.8 (2011), S. 2070–2076. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.036.
- [66] L. KAM, W. SHAIN, J. TURNER und R. BIZIOS. „Axonal outgrowth of hippocampal neurons on micro-scale networks of polylysine-conjugated laminin“. In: *Biomaterials* 22.10 (2001), S. 1049–1054. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00352-5.
- [67] P. CLARK. „Cell behaviour on micropatterned surfaces“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 9.9-10 (1994), S. 657–661. ISSN: 0956-5663.
- [68] M. SONG und K. UHRICH. „Optimal micropattern dimensions enhance neurite outgrowth rates, lengths, and orientations“. In: *Annals of Biomedical Engineering* 35.10 (2007), S. 1812–1820. ISSN: 1573-9686. DOI: 10.1007/s10439-007-9348-0.
- [69] M. JUNGBLUT, W. KNOLL, C. THIELEMANN und M. POTTEK. „Triangular neuronal networks on micro-electrode arrays: an approach to improve the properties of low-density networks for extracellular recording“. In: *Biomedical Microdevices* 11.6 (2009), S. 1269–1278. ISSN: 1387-2176. DOI: 10.1007/s10544-009-9346-0.
- [70] S. SANEINEJAD. „Patterned Poly (chlorotrifluoroethylene) Guides Primary Nerve Cell Adhesion and Neurite Outgrowth“. Diss. University of Toronto, 2000.
- [71] D. SCHWAAB. „Surface patterning by means of Soft Lithography for Molecular and Bio-Electronics“. Diss. Forschungszentrum Jülich, 2007.
- [72] L. TIEFENAUER, H. SORRIBAS, C. PADESTE und C. STRICKER. „Bio-functionalized neurochips“. In: *Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Bd. 1. IEEE. 2001, S. 733–736. DOI: 10.1109/IEMBS.2001.1019045.
- [73] R. GLEIXNER und P. FROMHERZ. „The extracellular electrical resistivity in cell adhesion“. In: *Biophysical Journal* 90.7 (2006), S. 2600–2611. ISSN: 0006-3495. DOI: 10.1529/biophysj.105.072587.
- [74] R. EHRET, W. BAUMANN, M. BRISCHWEIN, A. SCHWINDE, K. STEGBAUER und B. WOLF. „Monitoring of cellular behaviour by impedance measurements on interdigitated electrode structures“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 12.1 (1997), S. 29–41. ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/0956-5663(96)89087-7.



- [75] N. SNIADDECKI, R. DESAI, S. RUIZ und C. CHEN. „Nanotechnology for cell-substrate interactions“. In: *Annals of biomedical engineering* 34.1 (2006), S. 59–74. ISSN: 0090-6964. DOI: 10.1007/s10439-005-9006-3.
- [76] G. WROBEL, M. HÖLLER, S. INGEBRANDT, S. DIELUWEIT, F. SOMMERHAGE, H. BOCHEM und A. OFFENHÄUSER. „Transmission electron microscopy study of the cell-sensor interface“. In: *Journal of The Royal Society Interface* 5.19 (2008), S. 213–222. ISSN: 1742-5689. DOI: 10.1098/rsif.2007.1094.
- [77] T. YU und C. BARGMANN. „Dynamic regulation of axon guidance“. In: *Nature Neuroscience* 4 (2001), S. 1169–1176. ISSN: 1097-6256. DOI: 10.1038/nn748.
- [78] B. DICKSON. „Molecular mechanisms of axon guidance“. In: *Science* 298.5600 (2002), S. 1959–1164. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1072165.
- [79] Y. FAN, F. CUI, L. CHEN, Y. ZHAI, Q. XU und I. LEE. „Adhesion of neural cells on silicon wafer with nanotopographic surface“. In: *Applied Surface Science* 187.3-4 (2002), S. 313–318. ISSN: 0169-4332. DOI: 10.1016/S0169-4332(01)01046-7.
- [80] T. DESAI. „Micro-and nanoscale structures for tissue engineering constructs.“ In: *Medical Engineering & Physics* 22.9 (2000), S. 595–606. ISSN: 1350-4533. DOI: 10.1016/S1350-4533(00)00087-4.
- [81] A. CURTIS, N. GADEGAARD, M. DALBY, M. RIEHLE, C. WILKINSON und G. AITCHISON. „Cells react to nanoscale order and symmetry in their surroundings“. In: *IEEE Transactions on NanoBioscience* 3.1 (2004), S. 61–65. ISSN: 1536-1241. DOI: 10.1109/TNB.2004.824276.
- [82] R. SINGHVI, G. STEPHANOPOULOS und D. WANG. „Effects of substratum morphology on cell physiology“. In: *Biotechnology and Bioengineering* 43.8 (1994), S. 764–771. ISSN: 0006-3592. DOI: 10.1002/bit.260430811.
- [83] J. NORMAN und T. DESAI. „Methods for fabrication of nanoscale topography for tissue engineering scaffolds“. In: *Annals of Biomedical Engineering* 34.1 (2006), S. 89–101. ISSN: 0090-6964. DOI: 10.1007/s10439-005-9005-4.
- [84] D. MOTLAGH, S. SENYO, T. DESAI und B. RUSSELL. „Microtextured substrata alter gene expression, protein localization and the shape of cardiac myocytes“. In: *Biomaterials* 24.14 (2003), S. 2463–2476. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00644-0.
- [85] G. ABRAMS, S. SCHAUS, S. GOODMAN, P. NEALEY und C. MURPHY. „Nanoscale topography of the corneal epithelial basement membrane and Descemet’s membrane of the human“. In: *Cornea* 19.1 (2000), S. 57–64. ISSN: 0277-3740. DOI: 10.1097/00003226-200001000-00012.
- [86] M. DALBY, N. GADEGAARD, M. RIEHLE, C. WILKINSON und A. CURTIS. „Investigating filopodia sensing using arrays of defined nano-pits down to 35 nm diameter in size“. In: *The international journal of biochemistry & cell biology* 36.10 (2004), S. 2005–2015. ISSN: 1357-2725. DOI: 10.1016/j.bioce1.2004.03.001.
- [87] T. WEBSTER, M. WAID, J. MCKENZIE, R. PRICE und J. EJIOFOR. „Nano-biotechnology: carbon nanofibres as improved neural and orthopaedic implants“. In: *Nanotechnology* 15 (2004), S. 48–54. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/15/1/009.
- [88] H. KOH, T. YONG, C. CHAN und S. RAMAKRISHNA. „Enhancement of neurite outgrowth using nanostructured scaffolds coupled with laminin“. In: *Biomaterials* 29.26 (2008), S. 3574–3582. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.014.
- [89] K. CHEUNG. „Thin-Film Microelectrode Arrays for Biomedical Applications“. In: *Implantable Neural Prostheses* 2. Hrsg. von D. ZHOU und E. GREENBAUM. Springer Science und Business Media, 2010, S. 157–190. ISBN: 978-0-387-98119-2. DOI: 10.1007/978-0-387-98120-8\_6.
- [90] R. FLEMMING, C. MURPHY, G. ABRAMS, S. GOODMAN und P. NEALEY. „Effects of synthetic micro-and nano-structured surfaces on cell behavior“. In: *Biomaterials* 20.6 (1999), S. 573–588. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/S0142-9612(98)00209-9.
- [91] M. DALBY, D. PASQUI und S. AFFROSSMAN. „Cell response to nano-islands produced by polymer demixing: a brief review“. In: *IEE Proceedings - Nanobiotechnology*. Bd. 151. 2. IET. 2004, S. 53–61. DOI: 10.1049/ip-nbt:20040534.



- [92] D. T. HAYNIE, D. B. KHADKA und M. C. CROSS. „Physical Properties of Polypeptide Electrospun Nanofiber Cell Culture Scaffolds on a Wettable Substrate“. In: *Polymers* 4.3 (2012), S. 1535–1553. ISSN: 2073-4360. DOI: 10.3390/polym4031535.
- [93] S. TURNER, L. KAM, M. ISAACSON, H. CRAIGHEAD, W. SHAIN und J. TURNER. „Cell attachment on silicon nanostructures“. In: *Journal of Vacuum Science & Technology B* 15.6 (1997), S. 2848–2854. ISSN: 0734-211X. DOI: 10.1116/1.589742.
- [94] J. XIE, M. MACEWAN, X. LI, S. SAKIYAMA-ELBERT und Y. XIA. „Neurite outgrowth on nanofiber scaffolds with different orders, structures, and surface properties“. In: *ACS nano* 3.5 (2009), S. 1151–1159. ISSN: 1936-0851. DOI: 10.1021/nn900070z.
- [95] H. CAO, T. LIU und S. CHEW. „The application of nanofibrous scaffolds in neural tissue engineering“. In: *Advanced drug delivery reviews* 61.12 (2009), S. 1055–1064. ISSN: 0169-409X. DOI: 10.1016/j.addr.2009.07.009.
- [96] Y. FAN, F. CUI, S. HOU, Q. XU, L. CHEN und I. LEE. „Culture of neural cells on silicon wafers with nano-scale surface topograph“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 120.1 (2002), S. 17–23. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/S0165-0270(02)00181-4.
- [97] P. CLARK, P. CONNOLLY, A. CURTIS, J. DOW und C. WILKINSON. „Topographical control of cell behaviour: II. Multiple grooved substrata“. In: *Development* 108.4 (1990), S. 635–644. ISSN: 0950-1991.
- [98] A. CURTIS und C. WILKINSON. „Reactions of cells to topography“. In: *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 9.12 (1998), S. 1313–1329. ISSN: 0920-5063. DOI: 10.1163/156856298X00415.
- [99] C. BERRY, G. CAMPBELL, A. SPADICINO, M. ROBERTSON und A. CURTIS. „The influence of microscale topography on fibroblast attachment and motility“. In: *Biomaterials* 25.26 (2004), S. 5781–5788. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.029.
- [100] F. JOHANSSON, P. CARLBERG, N. DANIELSEN, L. MONTELIUS und M. KANJE. „Axonal outgrowth on nano-imprinted patterns“. In: *Biomaterials* 27.8 (2006), S. 1251–1258. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.07.047.
- [101] E. GONGADZE, D. KABASO, S. BAUER, T. SLIVNIK, P. SCHMUKI, U. VAN RIENEN und A. IGLIČ. „Adhesion of osteoblasts to a nanorough titanium implant surface“. In: *International Journal of Nanomedicine* 6 (2011), S. 1801–1816. DOI: 10.2147/IJN.S21755.
- [102] H. CRAIGHEAD, S. TURNER, R. DAVIS, C. JAMES, A. PEREZ, P. ST. JOHN, M. ISAACSON, L. KAM, W. SHAIN, J. TURNER und G. BANKER. „Chemical and topographical surface modification for control of central nervous system cell adhesion“. In: *Biomedical Microdevices* 1.1 (1998), S. 49–64. ISSN: 1387-2176. DOI: 10.1023/A:1009982306118.
- [103] J. LEE, B. KANG, B. HICKS, T. CHANCELLOR, B. CHU, H. WANG, B. KESELOWSKY, F. REN und T. LELE. „The control of cell adhesion and viability by zinc oxide nanorods“. In: *Biomaterials* 29.27 (2008), S. 3743–3749. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.029.
- [104] J. HUANG, S. GRÄTER, F. CORBELLINI, S. RINCK-JAHNKE, E. BOCK, R. KEMKEMER, H. KESSLER, J. DING und J. SPATZ. „Impact of order and disorder in RGD nanopatterns on cell adhesion“. In: *Nano Letters* 9.3 (2009), S. 1111–1116. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl803548b.
- [105] B. CASEY, D. CUMMING, I. KHANDAKER, A. CURTIS und C. WILKINSON. „Nanoscale embossing of polymers using a thermoplastic die“. In: *Microelectronic Engineering* 46.1 (1999), S. 125–128. ISSN: 0167-9317. DOI: 10.1016/S0167-9317(99)00031-3.
- [106] C. XIE, Z. LIN, L. HANSON, Y. CUI und B. CUI. „Intracellular recording of action potentials by nanopillar electroporation“. In: *Nature nanotechnology* 7.3 (2012), S. 185–190. ISSN: 1748-3387. DOI: 10.1038/nnano.2012.8.
- [107] A. HAI, J. SHAPPIR und M. SPIRA. „In-cell recordings by extracellular microelectrodes“. In: *Nature Methods* 7.3 (2010), S. 200–202. ISSN: 1548-7091. DOI: 10.1038/nmeth.1420.
- [108] X. XIE, A. M. XU, M. R. ANGLE, N. TAYEBI, P. VERMA und N. A. MELOSH. „Mechanical Model of Vertical Nanowire Cell Penetration“. In: *Nano Letters* 13.12 (2013), S. 6002–6008. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl403201a.

- [109] R. SORKIN, T. GABAY, P. BLINDER, D. BARANES, E. BEN-JACOB und Y. HANEIN. „Compact self-wiring in cultured neural networks“. In: *Journal of Neural Engineering* 3.2 (2006), S. 95–101. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/3/2/003.
- [110] L. BAREKET-KEREN und Y. HANEIN. „Carbon nanotube-based multi electrode arrays for neuronal interfacing: progress and prospects“. In: *Frontiers in Neural Circuits* 6.122 (2013), S. 1–16. ISSN: 1662-5110. DOI: 10.3389/fncir.2012.00122.
- [111] D. BRÜGGEMANN, B. WOLFRUM, V. MAYBECK, Y. MOURZINA, M. JANSEN und A. OFFENHÄUSSER. „Nanostructured gold microelectrodes for extracellular recording from electrogenic cells“. In: *Nanotechnology* 22 (2011), S. 265104. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/22/26/265104.
- [112] J. XIE, L. CHEN, K. AATRE, M. SRIVATSAN und V. VARADAN. „Somatosensory neurons grown on functionalized carbon nanotube mats“. In: *Smart Materials and Structures* 15.4 (2006), N85. ISSN: 0964-1726. DOI: 10.1088/0964-1726/15/4/N02.
- [113] H. HU, Y. NI, V. MONTANA, R. HADDON und V. PARPURA. „Chemically functionalized carbon nanotubes as substrates for neuronal growth“. In: *Nano Letters* 4.3 (2004), S. 507–511. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl035193d.
- [114] E. MALARKEY und V. PARPURA. „Applications of carbon nanotubes in neurobiology“. In: *Neurodegenerative Diseases* 4.4 (2007), S. 292–299. ISSN: 1660-2854. DOI: 10.1159/000101885.
- [115] E. MALARKEY, K. FISHER, E. BEKYAROVA, W. LIU, R. HADDON und V. PARPURA. „Conductive single-walled carbon nanotube substrates modulate neuronal growth“. In: *Nano Letters* 9.1 (2008), S. 264–268. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl802855c.
- [116] T. GABAY, I. KALIFA, L. EZRA, E. JAKOBS, E. BEN-JACOB und Y. HANEIN. „Carbon nanotube based neurochip for engineering, recording and stimulation of cultured networks“. In: *Digest of Technical Papers of the 13th International Conference on Transducers, Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems*. Bd. 2. 2005, S. 1226–1229. ISBN: 0-7803-8994-8. DOI: 10.1109/SENSOR.2005.1497300.
- [117] T. GABAY, E. JAKOBS, E. BEN-JACOB und Y. HANEIN. „Engineered self-organization of neural networks using carbon nanotube clusters“. In: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 350.2-4 (2005), S. 611–621. ISSN: 0378-4371. DOI: 10.1016/j.physa.2004.11.007.
- [118] E. BEN-JACOB und Y. HANEIN. „Carbon nanotube micro-electrodes for neuronal interfacing“. In: *Journal of Materials Chemistry* 18.43 (2008), S. 5181–5186. ISSN: 0959-9428. DOI: 10.1039/b805878b.
- [119] X. ZHANG, S. PRASAD, S. NIYOGI, A. MORGAN, M. OZKAN und C. OZKAN. „Guided neurite growth on patterned carbon nanotubes“. In: *Sensors and Actuators B: Chemical* 106.2 (2005), S. 843–850. ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016/j.snb.2004.10.039.
- [120] T. STIEGLITZ, B. RUBEHN, C. HENLE, S. KISBAN, S. HERWIK, P. RUTHER und M. SCHUETTLER. „Brain-computer interfaces: an overview of the hardware to record neural signals from the cortex“. In: *Progress in Brain Research*. Hrsg. von J. VERHAAGEN, E. HOL, I. HUITENGA, J. WIJNHOLDS, A. BERGEN, G. BOER und D. SWAAB. Bd. 175. Elsevier, 2009, S. 297–315. ISBN: 978-0-12-374511-8.
- [121] T. STIEGLITZ, B. RUBEHN, C. HENLE, W. MEIER und M. SCHUETTLER. „Gehirn-Computer-Schnittstellen zur Ableitung und Stimulation“. In: *Orthopädie-Technik* 6 (2009), S. 376–382. ISSN: 0340-5508.
- [122] G. BUZSÁKI, C. ANASTASSIOU und C. KOCH. „The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes“. In: *Nature Reviews Neuroscience* 13.6 (2012), S. 407–420. ISSN: 1471-003X. DOI: 10.1038/nrn3241.
- [123] S. BREIT, J. SCHULZ und A.-L. BENABID. „Deep brain stimulation“. In: *Cell and Tissue Research* 318.1 (2004), S. 275–288. ISSN: 0302-766X. DOI: 10.1007/s00441-004-0936-0.
- [124] J. PERLMUTTER und J. MINK. „Deep brain stimulation“. In: *Annual Review of Neuroscience* 29 (2006), S. 229–257. ISSN: 0147-006X. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112824.
- [125] A. PRIORI, G. FOFFANI, L. ROSSI und S. MARCEGLIA. „Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations“. In: *Experimental Neurology* 245 (2012), S. 77–86. ISSN: 0014-4886. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.09.013.

- [126] S. STANSLASKI, P. AFSHAR, P. CONG, J. GIFTAKIS, P. STYPULKOWSKI, D. CARLSON, D. LINDE, D. ULLESTAD, A. AVESTRUZ und T. DENISON. „Design and validation of a fully implantable, chronic, closed-loop neuromodulation device with concurrent sensing and stimulation“. In: *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 20.4 (2012), S. 410–421. ISSN: 1534-4320. DOI: 10.1109/TNSRE.2012.2183617.
- [127] H. KLOMP, G. SPINCEMAILLE, E. STEYERBERG, J. HABBEMA und H. VAN URK. „Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial“. In: *The Lancet* 353.9158 (1999), S. 1040–1044. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05069-7.
- [128] M. STOJANOVIC und S. ABDI. „Spinal cord stimulation“. In: *Pain Physician* 5.2 (2002), S. 156–166. ISSN: 1533-3159.
- [129] G. CREASEY, J. GRILL, M. KORSTEN, R. BETZ, R. ANDERSON und J. WALTER. „An implantable neuroprosthesis for restoring bladder and bowel control to patients with spinal cord injuries: a multicenter trial“. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 82.11 (2001), S. 1512–1519. ISSN: 0003-9993. DOI: 10.1053/apmr.2001.25911.
- [130] S. JEZERNIK, M. CRAGGS, W. GRILL, G. CREASEY und N. RIJKHOFF. „Electrical stimulation for the treatment of bladder dysfunction: current status and future possibilities“. In: *Neurological Research* 24.5 (2002), S. 413–430. ISSN: 0161-6412. DOI: 10.1179/016164102101200294.
- [131] G. LYONS, T. SINKJÆR, J. BURRIDGE und D. WILCOX. „A review of portable FES-based neural orthoses for the correction of drop foot“. In: *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 10.4 (2002), S. 260–279. ISSN: 1534-4320. DOI: 10.1109/TNSRE.2002.806832.
- [132] H. RING, I. TREGER, L. GRUENDLINGER und J. HAUSDORFF. „Neuroprosthesis for footdrop compared with an ankle-foot orthosis: effects on postural control during walking“. In: *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 18.1 (2009), S. 41–47. ISSN: 1052-3057. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.08.006.
- [133] B. GRAIMANN, B. ALLISON und G. PFURTSCHELLER. „Brain-computer interfaces: A gentle introduction“. In: *Brain-Computer Interfaces: Revolutionizing Human-Computer Interaction*. Hrsg. von B. GRAIMANN, G. PFURTSCHELLER und B. ALLISON. Springer, 2010, S. 1–27. ISBN: 978-3642020902.
- [134] J. DONOGHUE. „Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces“. In: *Nature Neuroscience* 5 (2002), S. 1085–1088. ISSN: 10976256. DOI: 10.1038/nn947.
- [135] A. SCHWARTZ. „Cortical neural prosthetics“. In: *Annual Review of Neuroscience* 27.1 (2004), S. 487–507. ISSN: 0147-006X. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144233.
- [136] L. FARWELL und E. DONCHIN. „Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials“. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 70.6 (1988), S. 510–523. ISSN: 0013-4694. DOI: 10.1016/0013-4694(88)90149-6.
- [137] E. DONCHIN, K. SPENCER und R. WIJESINGHE. „The mental prosthesis: assessing the speed of a P300-based brain-computer interface“. In: *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering* 8.2 (2000), S. 174–179. ISSN: 1063-6528. DOI: 10.1109/86.847808.
- [138] P. PATIL und D. TURNER. „The development of brain-machine interface neuroprosthetic devices“. In: *Neurotherapeutics* 5.1 (2008), S. 137–146. ISSN: 1933-7213. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.11.002.
- [139] K. PETTERSEN, E. HAGEN und G. EINEVOLL. „Estimation of population firing rates and current source densities from laminar electrode recordings“. In: *Journal of Computational Neuroscience* 24.3 (2008), S. 291–313. ISSN: 0929-5313. DOI: 10.1007/s10827-007-0056-4.
- [140] G. EINEVOLL. „Modeling of extracellular potentials recorded with multicontact microelectrodes“. In: *7th Meeting on Substrate-Integrated Microelectrodes, Reutlingen, Germany*. 2010, S. 170–173. ISBN: 3-938345-08-5.
- [141] K. JERBI, J. VIDAL, J. MATTOU, E. MABY, F. LECAIGNARD, T. OSSANDON, C. HAMAMÉ, S. DALAL, R. BOUET, J.-P. LACHAUX, R. LEAHY, S. BAILLET, L. GARNERO, C. DELPUECH und O. BERTAND. „Inferring hand movement kinematics from MEG, EEG and intracranial EEG: From brain-machine interfaces to motor rehabilitation“. In: *IRBM* 32.1 (2011), S. 8–18. ISSN: 1959-0318. DOI: 10.1016/j.irbm.2010.12.004.

- [142] F. DA SILVA. „EEG: origin and measurement“. In: *EEG-fMRI*. Springer, 2010, S. 19–38. ISBN: 978-3-540-87919-0. DOI: 10.1007/978-3-540-87919-0\_2.
- [143] O. WITTE, G. HAGEMANN und J. HAUSEISEN. „Physiologische Grundlagen des EEG“. In: *EEG*. Hrsg. von A. EBNER und G. DEUSCHL. Thieme, 2011, S. 1–9. ISBN: 978-3-13-140102-1.
- [144] E. ASANO, C. JUHÁSZ, A. SHAH, O. MUZIK, D. CHUGANI, J. SHAH, S. SOOD und H. CHUGANI. „Origin and propagation of epileptic spasms delineated on electrocorticography“. In: *Epilepsia* 46.7 (2005), S. 1086–1097. ISSN: 0013-9580. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.05205.x.
- [145] F. SAUTER-STARACE, O. BIBARI, F. BERGER, P. CAILLAT und A. BENABID. „ECoG recordings of a non-human primate using carbon nanotubes electrodes on a flexible polyimide implant“. In: *Proceedings of the 4th International Conference of the IEEE/EMBS on Neural Engineering*. IEEE, 2009, S. 112–115. ISBN: 978-1-4244-2072-8. DOI: 10.1109/NER.2009.5109247.
- [146] L. SCHUH und I. DRURY. „Intraoperative electrocorticography and direct cortical electrical stimulation“. In: *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. Bd. 16. 1. Elsevier, 1997, S. 46–55. DOI: 10.1016/S0277-0326(97)80007-4.
- [147] K. HASHIGUCHI, T. MORIOKA, F. YOSHIDA, Y. MIYAGI, S. NAGATA, A. SAKATA und T. SASAKI. „Correlation between scalp-recorded electroencephalographic and electrocorticographic activities during ictal period“. In: *Seizure* 16.3 (2007), S. 238–247. ISSN: 1059-1311. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.12.010.
- [148] A. KURUVILLA und R. FLINK. „Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not?“ In: *Seizure* 12.8 (2003), S. 577–584. ISSN: 1059-1311. DOI: 10.1016/S1059-1311(03)00095-5.
- [149] V. PRAVDICH-NEMINSKY. „Ein Versuch der Registrierung der elektrischen Gehirnerscheinungen“. In: *Zentralblatt für Physiologie* 27 (1913), S. 951–960. ISSN: 0372-8536.
- [150] H. BERGER. „Über das Elektrenkephalogramm des Menschen“. In: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87 (1929), S. 527–570. ISSN: 0003-9373. DOI: 10.1007/BF01797193.
- [151] H. KUHLEND AHL, H. MILTZ und H. STAHL. „Die Elektrencephalographie zur Verlaufsbeobachtung in der neurochirurgischen/neurologischen Intensivüberwachung“. In: *Journal of Neurology* 207.4 (1974), S. 335–342. ISSN: 0340-5354. DOI: 10.1007/BF00312587.
- [152] W. PENFIELD und T. RASMUSSEN. „The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function“. In: *The Journal of the American Medical Association* 144.16 (1950), S. 1412. ISSN: 1538-3598. DOI: 10.1001/jama.1950.02920160086033.
- [153] W. PENFIELD und K. PAINE. „Results of surgical therapy for focal epileptic seizures“. In: *Canadian Medical Association Journal* 73.7 (1955), S. 515–531. ISSN: 1488-2329.
- [154] A. PALMINI. „The concept of the epileptogenic zone: a modern look at Penfield and Jasper’s views on the role of interictal spikes“. In: *Epileptic Disorders* 8 (2006), S. 10–15. ISSN: 1950-6945.
- [155] D. KEENE, S. WHITING und E. VENTUREYRA. „Electrocorticography“. In: *Epileptic Disorders* 2.1 (2000), S. 57–63. ISSN: 1950-6945.
- [156] W. GALLENTINE und M. MIKATI. „Intraoperative electrocorticography and cortical stimulation in children“. In: *Journal of Clinical Neurophysiology* 26.2 (2009), S. 95–108. ISSN: 0736-0258. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3181a0339d.
- [157] M. VAN GERVEN, J. FARQUHAR, R. SCHAEFER, R. VLEK, J. GEUZE, A. NIJHOLT, N. RAMSEY, P. HASELAGER, L. VUURPIJL, S. GIELEN u. a. „The brain-computer interface cycle“. In: *Journal of Neural Engineering* 6.4 (2009), S. 1–10. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/6/4/041001.
- [158] M. WARD, P. RAJDEV, C. ELLISON und P. IRAZOQUI. „Toward a comparison of microelectrodes for acute and chronic recordings“. In: *Brain Research* 1282 (2009), S. 183–200. ISSN: 0006-8993. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.05.052.
- [159] K. NAJAFI. „Solid-state microsensors for cortical nerve recordings“. In: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 13.3 (1994), S. 375–387. ISSN: 0739-5175. DOI: 10.1109/51.294009.
- [160] K. NAJAFI, J. JI und K. WISE. „Scaling limitations of silicon multichannel recording probes“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 37.1 (1990), S. 1–11. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/10.43605.



- [161] M. NICOLELIS und J. CHAPIN. „Controlling robots with the mind“. In: *Scientific American-American Edition* 287.4 (2002), S. 46–55. ISSN: 0036-8733. DOI: 10.1038/scientificamerican1002-46.
- [162] M. NICOLELIS, D. DIMITROV, J. CARMENA, R. CRIST, G. LEHEW, J. KRALIK und S. WISE. „Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.19 (2003), S. 11041–11046.
- [163] D. KIPKE, R. VETTER, J. WILLIAMS und J. HETKE. „Silicon-substrate intracortical microelectrode arrays for long-term recording of neuronal spike activity in cerebral cortex“. In: *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 11.2 (2003), S. 151–155. ISSN: 1534-4320. DOI: 10.1109/TNSRE.2003.814443.
- [164] M. NICOLELIS. „Brain-machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits“. In: *Nature Reviews Neuroscience* 4.5 (2003), S. 417–422. ISSN: 1471-003X. DOI: 10.1038/nrn1105.
- [165] M. VELLISTE, S. PEREL, M. SPALDING, A. WHITFORD und A. SCHWARTZ. „Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding“. In: *Nature* 453.7198 (2008), S. 1098–1101. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/nature06996.
- [166] E. LEUTHARDT, K. MILLER, G. SCHALK, R. RAO und J. OJEMANN. „Electrocorticography-based brain computer interface-the Seattle experience“. In: *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 14.2 (2006), S. 194–198. ISSN: 1534-4320. DOI: 10.1109/TNSRE.2006.875536.
- [167] S. WALDERT, T. PISTOHL, C. BRAUN, T. BALL, A. AERTSEN und C. MEHRING. „A review on directional information in neural signals for brain-machine interfaces“. In: *Journal of Physiology-Paris* 103.3-5 (2009), S. 244–254. ISSN: 0928-4257. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2009.08.007.
- [168] B. RUBEHN, C. BOSMAN, R. OOSTENVELD, P. FRIES und T. STIEGLITZ. „A MEMS-based flexible multichannel ECoG-electrode array“. In: *Journal of Neural Engineering* 6.3 (2009), S. 036003. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/6/3/036003.
- [169] C. HENLE, M. RAAB, J. CORDEIRO, S. DOOSTKAM, A. SCHULZE-BONHAGE, T. STIEGLITZ und J. RICKERT. „First long term in vivo study on subdurally implanted Micro-ECoG electrodes, manufactured with a novel laser technology“. In: *Biomedical Microdevices* 13.1 (2011), S. 59–68. ISSN: 1387-2176. DOI: 10.1007/s10544-010-9471-9.
- [170] G. SCHALK, K. KUBANEK J. AND MILLER, N. ANDERSON, E. LEUTHARDT, J. OJEMANN, D. LIMBRICK, D. MORAN, L. GERHARDT und J. WOLPAW. „Decoding two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans“. In: *Journal of Neural Engineering* 4.3 (2007), S. 264. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/4/3/012.
- [171] T. PISTOHL, T. BALL, A. SCHULZE-BONHAGE, A. AERTSEN und C. MEHRING. „Prediction of arm movement trajectories from ECoG-recordings in humans“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 167.1 (2008), S. 105–114. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2007.10.001.
- [172] P. BLAMEY. „Are spiral ganglion cell numbers important for speech perception with a cochlear implant?“ In: *The American Journal of Otology* 18.6 Suppl (1997), S11–2. ISSN: 0196-0709.
- [173] M. CARLSON, C. DRISCOLL, R. GIFFORD und S. McMENOMEY. „Cochlear implantation: current and future device options“. In: *Otolaryngologic Clinics of North America* 45.1 (2012), S. 221–248. ISSN: 0030-6665. DOI: 10.1016/j.otc.2011.09.002.
- [174] A. VOLTA. „On the Electricity Excited by the Mere Contact of Conducting Substances of Different Kinds“. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 90 (1800), S. 403–431. ISSN: 0261-0523. DOI: 10.1098/rstl.1800.0018.
- [175] R. JONES, S. STEVENS und M. LURIE. „Three mechanisms of hearing by electrical stimulation“. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 12.2 (1940), S. 281–290. ISSN: 0001-4966. DOI: 10.1121/1.1916103.
- [176] A. DJOURNO, C. EYRIES und B. VALLANCIEN. „Electric excitation of the cochlear nerve in man by induction at a distance with the aid of micro-coil included in the fixture“. In: *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales* 151.3 (1957), S. 423–425.
- [177] W. HOUSE und K. BERLINER. „Safety and efficacy of the House/3M cochlear implant in profoundly deaf adults.“ In: *Otolaryngologic Clinics of North America* 19.2 (1986), S. 275–286. ISSN: 0030-6665.

- [178] G. CLARK, Y. TONG, L. MARTIN und P. BUSBY. „A Multiple-Channel Cochlear Implant: An Evaluation Using an Open-set Word Test“. In: *Acta Oto-laryngologica* 91.1-6 (1981), S. 173–175. ISSN: 0001-6489. DOI: 10.3109/00016488109138496.
- [179] B. MANGUS, A. RIVAS, B. TSAI, D. HAYNES und J. ROLAND JR. „Surgical techniques in cochlear implants“. In: *Otolaryngologic Clinics of North America* 45.1 (2012), S. 69–80. ISSN: 0030-6665. DOI: 10.1016/j.otc.2011.08.017.
- [180] B. WILSON und M. DORMAN. „Cochlear implants: a remarkable past and a brilliant future“. In: *Hearing Research* 242.1-2 (2008), S. 3–21. ISSN: 0378-5955. DOI: 10.1016/j.heares.2008.06.005.
- [181] B. WILSON und M. DORMAN. „Interfacing sensors with the nervous system: Lessons from the development and success of the cochlear implant“. In: *Sensors Journal, IEEE* 8.1 (2008), S. 131–147. ISSN: 1530-437X. DOI: 10.1109/JSEN.2007.912917.
- [182] *Schnecke/Schnecke Online - Das Magazin*. Okt/2012. URL: <http://schnecke-online.de/informieren/behandlung-und-reha/cochlea-implantat.html> (besucht am 02.01.2014).
- [183] B. WILSON, D. LAWSON, J. MÜLLER, R. TYLER und J. KIEFER. „Cochlear Implants: Some Likely Next Steps“. In: *Annual Review of Biomedical Engineering* 5.1 (2003), S. 207–249. ISSN: 1523-9829. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.5.040202.121645.
- [184] M. CARLSON, D. ARCHIBALD, T. DABADE, R. GIFFORD, B. NEFF, C. BEATTY, D. BARRS und C. DRISCOLL. „Prevalence and timing of individual cochlear implant electrode failures“. In: *Otology & Neurotology* 31.6 (2010), S. 893–898. ISSN: 1531-7129. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181d2d697.
- [185] F. ZENG. „Trends in cochlear implants“. In: *Trends in Amplification* 8.1 (2004), S. 1–34. ISSN: 1084-7138. DOI: 10.1177/108471380400800102.
- [186] J. RUBINSTEIN. „How cochlear implants encode speech“. In: *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 12.5 (2004), S. 444–448. ISSN: 1068-9508. DOI: 10.1097/01.moo.0000134452.24819.c0.
- [187] N. COHEN. „The totally implantable cochlear implant“. In: *Ear and Hearing* 28.2 (2007), 100S–101S. ISSN: 0196-0202. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31803150f4.
- [188] R. BRIGGS, H. EDER, P. SELIGMAN, R. COWAN, K. PLANT, J. DALTON, D. MONEY und J. PATRICK. „Initial clinical experience with a totally implantable cochlear implant research device“. In: *Otology & Neurotology* 29.2 (2008), S. 114–119. ISSN: 1531-7129. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31814b242f.
- [189] E. LEHNHARDT. „Intracochlear placement of cochlear implant electrodes in soft surgery technique“. In: *HNO* 41.7 (1993), S. 356–359. ISSN: 0017-6192.
- [190] C. VON ILBERG, J. KIEFER, J. TILLEIN, T. PFENNINGDORFF, R. HARTMANN, E. STÜRZEBECKER und R. KLINKE. „Electric-acoustic stimulation of the auditory system. New technology for severe hearing loss.“ In: *Journal for Oto-rhino-laryngology and its Related Specialties* 61.6 (1999), S. 334–340. ISSN: 0301-1569. DOI: 10.1159/000027695.
- [191] R. MÜHLER und M. ZIESE. „Technischer Leitfaden Cochlea Implantat“. In: *Universitäts-HNO-Klinik Magdeburg* 1 (2010), S. 1–25.
- [192] W. HITSELBERGER, D. BRACKMANN, J. DAY, R. SHANNON, S. OTTO und S. GHOSH. „Auditory brain stem implants“. In: *Operative Techniques in Neurosurgery* 4.1 (2001), S. 47–52. ISSN: 1092-440X. DOI: 10.1053/otns.2001.25264.
- [193] S. OTTO, D. BRACKMANN, W. HITSELBERGER, R. SHANNON und J. KUCHTA. „Multichannel auditory brainstem implant: update on performance in 61 patients“. In: *Journal of Neurosurgery* 96.6 (2002), S. 1063–1071. ISSN: 0022-3085. DOI: 10.3171/jns.2002.96.6.1063.
- [194] M. SCHWARTZ, S. OTTO, R. SHANNON, W. HITSELBERGER und D. BRACKMANN. „Auditory brainstem implants“. In: *Neurotherapeutics* 5.1 (2008), S. 128–136. ISSN: 1933-7213. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.10.068.
- [195] *House Research Institute, LA Pediatric Auditory Brainstem Implant Clinical Trial Awarded Unprecedented NIH Grant*. 08/2013. URL: <http://newsroom.hei.org/news/la-pediatric-auditory-brainstem-implant-clinical-trial> (besucht am 01.02.2014).



- [196] H. KRUMPASZKY und V. KLAUSS. *Epidemiology of blindness and eye disease*. Karger, 1996, S. 1–84. ISBN: 978-3805563154.
- [197] E. ZRENNER. „Will retinal implants restore vision?“ In: *Science* 295.5557 (2002), S. 1022–1025. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1067996.
- [198] O. FÖRSTER. „Beiträge zur Pathophysiologie der Sehbahn und der Sehsphäre“. In: *Journal für Psychologie und Neurologie* 39 (1929), S. 463–485. ISSN: 0368-3877.
- [199] E. MARG und G. DIERSSEN. „Reported visual percepts from stimulation of the human brain with microelectrodes during therapeutic surgery“. In: *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 26.2 (1965), S. 57–75. ISSN: 1423-0372. DOI: 10.1159/000104007.
- [200] G. BRINDLEY und W. LEWIN. „The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex“. In: *The Journal of Physiology* 196.2 (1968), S. 479–493. ISSN: 1469-7793.
- [201] W. DOBELLE und M. MLADJEVSKY. „Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind“. In: *The Journal of Physiology* 243.2 (1974), S. 553–576. ISSN: 1469-7793.
- [202] M. BAK, J. GIRVIN, F. HAMBRECHT, C. KUFTA, G. LOEB und E. SCHMIDT. „Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex“. In: *Medical and Biological Engineering and Computing* 28.3 (1990), S. 257–259. ISSN: 0140-0118. DOI: 10.1007/BF02442682.
- [203] E. SCHMIDT, M. BAK, F. HAMBRECHT, C. KUFTA, D. O’ROURKE und P. VALLABHANATH. „Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical micro stimulation of the visual cortex“. In: *Brain* 119.2 (1996), S. 507–522. ISSN: 1460-2156. DOI: 10.1093/brain/119.2.507.
- [204] G. SUANING, N. LOVELL, K. SCHINDHELM und M. CORONEO. „The bionic eye (electronic visual prosthesis): A review“. In: *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* 26.3 (1998), S. 195–202. ISSN: 0814-9763. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1998.tb01310.x.
- [205] E. MARGALIT, M. MAIA, J. WEILAND, R. GREENBERG, G. FUJII, G. TORRES, D. PIYATHAISERE, T. O’HEARN, W. LIU, G. LAZZI, G. DAGNELIE, D. SCRIBNER, E. J. DE JUAN und M. HUMAYUN. „Retinal prosthesis for the blind“. In: *Survey of Ophthalmology* 47.4 (2002), S. 335–356. ISSN: 0039-6257. DOI: 10.1016/S0039-6257(02)00311-9.
- [206] A. SHANDURINA und E. LYSKOV. „Evoked potentials to contact electrical stimulation of the optic nerves.“ In: *Human Physiology* 12.1 (1986), S. 9–16. ISSN: 0362-1197.
- [207] M. HUMAYUN, E. DE JUAN JR, G. DAGNELIE, R. GREENBERG, R. PROPST und D. PHILLIPS. „Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans“. In: *Archives of Ophthalmology* 114.1 (1996), S. 40–46. ISSN: 0003-9950. DOI: 10.1001/archophth.1996.01100130038006.
- [208] J. WEILAND, W. LIU und M. HUMAYUN. „Retinal prosthesis“. In: *Annual Review of Biomedical Engineering* 7.1 (2005), S. 361–401. ISSN: 1523-9829. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.7.060804.100435.
- [209] G. CHADER, J. WEILAND und M. HUMAYUN. „Artificial vision: needs, functioning, and testing of a retinal electronic prosthesis“. In: *Progress in Brain Research* 175 (2009), S. 317–332. ISSN: 0079-6123. DOI: 10.1016/S0079-6123(09)17522-2.
- [210] E. ZRENNER, K. U. BARTZ-SCHMIDT, H. BENAÏ, D. BESCH, A. BRUCKMANN, V-P GABEL, F. GEKELER, U. GREPPMAIER, A. HARSCHER, S. KIBBEL u. a. „Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words“. In: *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 278.1711 (2011), S. 1489–1497. ISSN: 0962-8452. DOI: 10.1098/rspb.2010.1747.
- [211] E. ZRENNER. „Fighting blindness with microelectronics“. In: *Science Translational Medicine* 5.210 (2013), 210ps16. ISSN: 1946-6234. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007399.
- [212] E. ZRENNER, F. GEKELER, V. GABEL, H. GRAF, M. GRAF, E. GUENTHER, H. HAEMMERLE, B. HOFFFLINGER, K. KOBUCH, K. KOHLER, W. NISCH, H. SACHS, B. SCHLOSSHAUER, M. SCHUBERT, H. SCHWAHN, S. M., S. A., B. TROEGER und S. WEISS. „Subretinal microphotodiode array as replacement for degenerated photoreceptors?“ In: *Der Ophthalmologe* 98.4 (2001), S. 357–363. ISSN: 1433-0423.
- [213] F. GEKELER und E. ZRENNER. „Status of the subretinal implant project. An overview“. In: *Der Ophthalmologe* 102.10 (2005), S. 941–949. ISSN: 1433-0423. DOI: 10.1007/s00347-005-1258-7.

- [214] E. ZRENNER, R. WILKE, K. BARTZ-SCHMIDT, F. GEKELER, D. BESCH, H. BENAÏ, A. BRUCKMANN, K. PORUBSKA, A. KUSNYERIK, H. SACHS, T. PETERS, W. B., U. GREPPMAIER, A. HARSCHER, S. KIBBEL, W. WROBEL und A. STETT. „Subretinal microelectrode arrays allow blind retinitis pigmentosa patients to recognize letters and combine them to words“. In: *Proceedings of the 2nd International Conference of the IEEE on Biomedical Engineering and Informatics*. IEEE. 2009, S. 1–4. ISBN: 978-1-4244-4132-7. DOI: 10.1109/BMEI.2009.5305315.
- [215] D. SHIRE, S. KELLY, J. CHEN, P. DOYLE, M. GINGERICH, S. COGAN, W. DROHAN, O. MENDOZA, L. THEOGARAJAN, J. WYATT und J. RIZZO. „Development and implantation of a minimally invasive wireless subretinal neurostimulator“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 56.10 (2009), S. 2502–2511. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2009.2021401.
- [216] J. WYATT JR, S. KELLY, O. ZIV, A. MOLINS, A. EISENMAN, B. DROHAN, G. SWIDER und O. MENDOZA. „The Retinal Implant Project“. In: *Research Laboratory of Electronics (RLE) report at the Massachusetts Institute of Technology* (2011), S. 19.1–19.11.
- [217] A. CHOW, M. PARDUE, J. PERLMAN, S. BALL, V. CHOW, J. HETLING, G. PEYMAN, C. LIANG, E. STUBBS und N. PEACHEY. „Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: durability of novel implant designs“. In: *Journal of Rehabilitation Research and Development* 39.3 (2002), S. 313–322. ISSN: 0748-7711.
- [218] A. CHOW, V. CHOW, K. PACKO, J. POLLACK, G. PEYMAN und R. SCHUCHARD. „The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa“. In: *Archives of Ophthalmology* 122.4 (2004), S. 460–469. ISSN: 0003-9950. DOI: 10.1001/archophth.122.4.460.
- [219] R. HORNIG, T. LAUBE, P. WALTER, M. VELIKAY-PAREL, N. BORNFELD, M. FEUCHT, H. AKGUEL, G. RÖSSLER, N. ALTEHELD, D. L. NOTARP, J. WYATT und G. RICHARD. „A method and technical equipment for an acute human trial to evaluate retinal implant technology“. In: *Journal of Neural Engineering* 2.1 (2005), S129. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/2/1/014.
- [220] D. YANAI, J. WEILAND, M. MAHADEVAPPA, R. GREENBERG, I. FINE und M. HUMAYUN. „Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa“. In: *American journal of ophthalmology* 143.5 (2007), S. 820–827. ISSN: 0002-9394. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.01.027.
- [221] N. LOVELL, L. HALLUM, S. CHEN, S. DOKOS, P. BYRNES-PRESTON, R. GREEN, L. POOLE-WARREN, T. LEHMANN und G. SUANING. „Advances in Retinal Neuroprothetics“. In: *Handbook of Neural Engineering*. Hrsg. von M. AKAY. IEEE/Wiley Press, 2007, S. 337–356. ISBN: 978-0-470-05669-1.
- [222] H. GERDING. „A new approach towards a minimal invasive retina implant“. In: *Journal of Neural Engineering* 4.1 (2007), S30. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/4/1/S05.
- [223] E. MAYNARD, C. NORDHAUSEN und R. NORMANN. „The Utah intracortical electrode array: A recording structure for potential brain-computer interfaces“. In: *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 102.3 (1997), S. 228–239. ISSN: 0013-4694. DOI: 10.1016/S0013-4694(96)95176-0.
- [224] P. ROUSCHE und R. NORMANN. „Chronic intracortical microstimulation (ICMS) of cat sensory cortex using the Utah Intracortical Electrode Array“. In: *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering* 7.1 (1999), S. 56–68. ISSN: 1063-6528. DOI: 10.1109/86.750552.
- [225] R. NORMANN, E. MAYNARD, P. ROUSCHE und D. WARREN. „A neural interface for a cortical vision prosthesis“. In: *Vision Research* 39.15 (1999), S. 2577–2587. ISSN: 0042-6989. DOI: 10.1016/S0042-6989(99)00040-1.
- [226] S. MYLLYMAA, K. MYLLYMAA und R. LAPPALAINEN. „Flexible implantable thin film neural electrodes“. In: *Recent Advances in Biomedical Engineering*. Hrsg. von G. NAIK. 2009, S. 165–190. ISBN: 978-953-307-004-9. DOI: 10.5772/7479.
- [227] S. STENSAAS und L. STENSAAS. „Histopathological evaluation of materials implanted in the cerebral cortex“. In: *Acta Neuropathologica* 41.2 (1978), S. 145–155. ISSN: 0001-6322. DOI: 10.1007/BF00689766.
- [228] S. STENSAAS und L. STENSAAS. „The reaction of the cerebral cortex to chronically implanted plastic needles.“ In: *Acta Neuropathologica* 35.3 (1975), S. 187–203. ISSN: 0001-6322.

- [229] S. SCHMIDT, K. HORCH und R. NORMANN. „Biocompatibility of silicon-based electrode arrays implanted in feline cortical tissue“. In: *Journal of Biomedical Materials Research* 27.11 (1993), S. 1393–1399. ISSN: 1097-4636. DOI: 10.1002/jbm.820271106.
- [230] V. POLIKOV, P. TRESKO und W. REICHERT. „Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 148.1 (2005), S. 1–18. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2005.08.015.
- [231] R. GRIFFITH und D. HUMPHREY. „Long-term gliosis around chronically implanted platinum electrodes in the Rhesus macaque motor cortex“. In: *Neuroscience Letters* 406.1-2 (2006), S. 81–86. ISSN: 0304-3940. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.07.018.
- [232] D. SZAROWSKI, M. ANDERSEN, S. RETTERER, A. SPENCE, M. ISAACSON, H. CRAIGHEAD, J. TURNER und W. SHAIN. „Brain responses to micro-machined silicon devices“. In: *Brain Research* 983.1-2 (2003), S. 23–35. ISSN: 0006-8993.
- [233] K. CHEUNG, P. RENAUD, H. TANILA und K. DJUPSUND. „Flexible polyimide microelectrode array for in vivo recordings and current source density analysis“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 22.8 (2007), S. 1783–1790. ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/j.bios.2006.08.035.
- [234] W. T. NORTON, D. AQUINO, I. HOZUMI, F.-C. CHIU und C. BROSNAN. „Quantitative aspects of reactive gliosis: a review“. In: *Neurochemical Research* 17.9 (1992), S. 877–885. ISSN: 0364-3190. DOI: 10.1007/BF00993263.
- [235] C. LIU, A. BARD, F. WUDL, I. WEITZ und J. HEATH. „Electrochemical characterization of films of single-walled carbon nanotubes and their possible application in supercapacitors“. In: *Electrochemical and Solid-State Letters* 2.11 (1999), S. 577–578. ISSN: 1099-0062. DOI: 10.1149/1.1390910.
- [236] R. BIRAN, D. MARTIN und P. TRESKO. „Neuronal cell loss accompanies the brain tissue response to chronically implanted silicon microelectrode arrays“. In: *Experimental Neurology* 195.1 (2005), S. 115–126. ISSN: 0014-4886. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.04.020.
- [237] J. SUBBAROYAN, D. MARTIN und D. KIPKE. „A finite-element model of the mechanical effects of implantable microelectrodes in the cerebral cortex“. In: *Journal of Neural Engineering* 2.4 (2005), S. 103–113. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/2/4/006.
- [238] K. CHEUNG. „Implantable microscale neural interfaces“. In: *Biomedical Microdevices* 9.6 (2007), S. 923–938. ISSN: 1387-2176. DOI: 10.1007/s10544-006-9045-z.
- [239] G. KOTZAR, M. FREAS, P. ABEL, A. FLEISCHMAN, S. ROY, C. ZORMAN, J. MORAN und J. MELZAK. „Evaluation of MEMS materials of construction for implantable medical devices“. In: *Biomaterials* 23.13 (2002), S. 2737–2750. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00007-8.
- [240] D. WILLIAMS. *The Williams dictionary of biomaterials*. Liverpool University Press, 1999. ISBN: 978-0853237341.
- [241] D. WILLIAMS. „Revisiting the definition of biocompatibility“. In: *Medical Device Technology* 14.8 (2003), S. 10–13. ISSN: 1048-6690.
- [242] W. DORLAND. *Illustrated medical dictionary 32. Edition*. W.B. Saunders Company, 2011. ISBN: 978-1416062578.
- [243] D. WILLIAMS. „On the mechanisms of biocompatibility“. In: *Biomaterials* 29.20 (2008), S. 2941–2953. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.
- [244] S. LANDAU, E. BECKER und A. MANUILA. *International dictionary of medicine and biology*. Churchill Livingstone, 1986. ISBN: 978-0471018490.
- [245] J. BRONZINO. *The biomedical engineering handbook, 3rd edition*. CRC press Boca Raton, FL, 2006. ISBN: 978-0849321238.
- [246] X. NAVARRO, T. KRUEGER, N. LAGO, S. MICERA, T. STIEGLITZ und P. DARIO. „A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems“. In: *Journal of the Peripheral Nervous System* 10.3 (2005), S. 229–258. ISSN: 1085-9489. DOI: 10.1111/j.1085-9489.2005.10303.x.

- [247] G. BORIANI, L. RUSCONI, M. BIFFI, L. PAVIA, M. SASSARA, D. MALFITANO, M. BONGIORNI, L. PADELETTI, I. FILICE, D. SANFELICI, P. MAFFEI, A. VICENTINI und A. BRANZI. „Role of ventricular autocapture function in increasing longevity of DDDR pacemakers: a prospective study“. In: *Europace* 8.3 (2006), S. 216–220. ISSN: 1099-5129. DOI: 10.1093/europace/euj027.
- [248] Y. KIM, T.-J. OH, C. MISCH und H.-L. WANG. „Occlusal considerations in implant therapy: clinical guidelines with biomechanical rationale“. In: *Clinical Oral Implants Research* 16.1 (2005), S. 26–35. ISSN: 0905-7161. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2004.01067.x.
- [249] C. TOMASI, J. WENNSTRÖM und T. BERGLUNDH. „Longevity of teeth and implants - a systematic review“. In: *Journal of Oral Rehabilitation* 35.s1 (2008), S. 23–32. ISSN: 0305-182X. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2007.01831.x.
- [250] S. BRUCK. „Biostability of materials and implants“. In: *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants* 1.1 (1991), S. 89–106. ISSN: 1050-6934.
- [251] J. GIMSA, B. HABEL, U. SCHREIBER, U. V. RIENEN, U. STRAUSS und U. GIMSA. „Choosing electrodes for deep brain stimulation experiments-electrochemical considerations“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 142.2 (2005), S. 251–265. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.09.001.
- [252] L. ROBBLEE und T. ROSE. „The electrochemistry of electrical stimulation“. In: *Proceedings of the 12. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE. 1990, S. 1479–1480. DOI: 10.1109/IEMBS.1990.691848.
- [253] D. MCCREERY, W. AGNEW, T. YUEN und L. BULLARA. „Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 37.10 (1990), S. 996–1001. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/10.102812.
- [254] D. HARNACK, C. WINTER, W. MEISSNER, T. REUM, A. KUPSCH und R. MORGENSTERN. „The effects of electrode material, charge density and stimulation duration on the safety of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 138.1-2 (2004), S. 207–216. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.04.019.
- [255] P. MUSIAL, S. BAKER, G. GERSTEIN, E. KING und J. KEATING. „Signal-to-noise ratio improvement in multiple electrode recording“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 115.1 (2002), S. 29–43. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/S0165-0270(01)00516-7.
- [256] S. COGAN. „Neural stimulation and recording electrodes“. In: *Annual Review of Biomedical Engineering* 10.1 (2008), S. 275–309. ISSN: 1523-9829. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.10.061807.160518.
- [257] G. NAPLES, J. MORTIMER und T. YUEN. „Overview of peripheral nerve electrode design and implantation“. In: *Neural Prostheses: Fundamental Studies, Biophysics and Bioengineering Series*. Hrsg. von W. AGNEW und D. MCCREERY. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1990, S. 107–144. ISBN: 978-0136154440.
- [258] P. HEIDUSCHKA und S. THANOS. „Implantable bioelectronic interfaces for lost nerve functions“. In: *Progress in Neurobiology* 55.5 (1998), S. 433–461. ISSN: 0301-0082. DOI: 10.1016/S0301-0082(98)00013-6.
- [259] T. STIEGLITZ und J.-U. MEYER. „Microtechnical interfaces to neurons“. In: *Microsystem Technology in Chemistry and Life Science*. Hrsg. von A. MANZ und H. BECKER. Springer, 1998, S. 131–162. ISBN: 978-3-540-63424-9.
- [260] T. STIEGLITZ. „Electrode materials for recording and stimulation“. In: *Neuroprosthetics - Theory and Practice (Series on Bioengineering & Biomedical Engineering-Vol. 2)*. Hrsg. von K. HORCH und G. DHILLON. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2004, S. 297–315. ISBN: 981-238-022-1.
- [261] W. REGEHR, J. PINE und D. RUTLEDGE. „A long-term in vitro silicon-based microelectrode-neuron connection“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 35.12 (1988), S. 1023–1032. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/10.8687.
- [262] W. FRANKS, I. SCHENKER, P. SCHMUTZ und A. HIERLEMANN. „Impedance characterization and modeling of electrodes for biomedical applications“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 52.7 (2005), S. 1295–1302. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2005.847523.



- [263] D. ROBINSON. „The electrical properties of metal microelectrodes“. In: *Proceedings of the IEEE* 56.6 (1968), S. 1065–1071. ISSN: 0018-9219. DOI: 10.1109/PROC.1968.6458.
- [264] M. CHAE, Z. YANG und W. LIU. „Microelectronics of Recording, Stimulation, and Wireless Telemetry for Neuroprosthetics: Design and Optimization“. In: *Implantable Neural Prostheses 2*. Hrsg. von D. ZHOU und E. GREENBAUM. Springer Science und Business Media, 2010, S. 253–330. ISBN: 978-0-387-98119-2. DOI: 10.1007/978-0-387-98120-8\_6.
- [265] B. HE. *Neural engineering*. Kluwer Academic/Plenum, 2005. ISBN: 0-306-48610-5.
- [266] D. MERILL. „The Electrochemistry of Charge Injection at the Electrode/Tissue Interface“. In: *Implantable Neural Prostheses 2*. Hrsg. von D. ZHOU und E. GREENBAUM. Springer Science und Business Media, 2010, S. 85–138. ISBN: 978-0-387-98119-2. DOI: 10.1007/978-0-387-98120-8\_6.
- [267] W. RUTTEN. „Selective electrical interfaces with the nervous system“. In: *Annual Review of Biomedical Engineering* 4.1 (2002), S. 407–452. ISSN: 1523-9829. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.4.020702.153427.
- [268] A. BOLZ, H. REBLING und M. SCHALDACH. „Grenzflächenaspekte bei der Entwicklung von Stimulationselektroden“. In: *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* 36.s1 (1991), S. 181–182. ISSN: 1862-278X. DOI: 10.1515/bmte.1991.36.s1.181,.
- [269] J. SEIL und T. WEBSTER. „Electrically active nanomaterials as improved neural tissue regeneration scaffolds“. In: *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* 2.6 (2010), S. 635–647. ISSN: 1939-5116. DOI: 10.1002/wnan.109.
- [270] T. GABAY. „Carbon Nanotube Microelectrode Arrays for Neuronal Patterning and Recording“. Diss. Tel-Aviv University, 2009.
- [271] M. GRATTAROLA und S. MARTINOIA. „Modeling the neuron-microtransducer junction: from extracellular to patch recording“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 40.1 (1993), S. 35–41. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/10.204769.
- [272] M. BOVE, M. GRATTAROLA, S. MARTINOIA und G. VERRESCHI. „Interfacing cultured neurons to planar substrate microelectrodes: characterization of the neuron-to-microelectrode junction“. In: *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 38.2 (1995), S. 255–265. ISSN: 0302-4598. DOI: 10.1016/0302-4598(95)01848-9.
- [273] S. MARTINOIA, P. MASSOBRIO, M. BOVE und G. MASSOBRIO. „Cultured neurons coupled to microelectrode arrays: circuit models, simulations and experimental data“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51.5 (2004), S. 859–863. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2004.826607.
- [274] H. HELMHOLTZ. „Studien über electrische Grenzschichten“. In: *Annalen der Physik* 243.7 (1879), S. 337–382. ISSN: 1521-3889.
- [275] D. BORKHOLDER. „Cell based biosensors using microelectrodes“. Diss. Stanford University, 1998.
- [276] G. GOUY. „Constitution of the electric charge at the surface of an electrolyte“. In: *Journal of Physics* 9.4 (1910), S. 457–467. ISSN: 0953-8984.
- [277] D. CHAPMAN. „A contribution to the theory of electrocapillarity“. In: *Philosophical Magazine Series* 6 25.148 (1913), S. 475–481. ISSN: 1941-5990. DOI: 10.1080/14786440408634187.
- [278] O. STERN. „Zur Theorie der elektrolytischen Doppelschicht“. In: *Zeitschrift für Elektrochemie* 30 (1924), S. 508–516. ISSN: 0005-9021.
- [279] J. MACDONALD. *Impedance Spectroscopy—Emphasizing Solid Materials and Systems*. New York: Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, ISBN: 978-0471831228.
- [280] A. BARD und L. FAULKNER. *Electrochemical methods*. New York [u.a.]: Wiley, 2001. ISBN: 0471043729.
- [281] R. CAHN, P. HAASEN, E. KRAMER und D. WILLIAMS. *Materials Science and Technology, Bd. 14, Medical and Dental Materials*. Wiley-VCH, 1992. ISBN: 978-3527268276.
- [282] T. ROSE, E. KELLIHER und L. ROBBLEE. „Assessment of capacitor electrodes for intracortical neural stimulation“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 12.3 (1985), S. 181–193. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/0165-0270(85)90001-9.

- [283] L. EWE. „Entwicklung und Charakterisierung CMOS-kompatibler dreidimensionaler Mikro-Stimulationselektroden-Arrays“. Diss. Gerhard-Mercator-Universität - Gesamthochschule Duisburg, 2000.
- [284] J. NEWMAN und K. THOMAS-ALYEA. *Electrochemical Systems*. Weinheim: Wiley John + Sons, 2004, S. 672. ISBN: 978-0471477563.
- [285] M. ZIOMEK-MOROZ und J. HAWK. „Electrochemistry, Corrosion and Corrosion-Wear“. In: *Surface modification and mechanisms*. Hrsg. von G. TOTTEN und H. LIANG. Marcel Dekker, 2004, S. 479–543. ISBN: 0-8247-4872-7.
- [286] V. LVOVICH. *Impedance Spectroscopy - Applications to electrochemical and dielectric phenomena*. John Wiley & Sons, 2012. ISBN: 978-0-470-62778-5.
- [287] N. KANANI. *Electroplating Basic Principles, Processes and and Practice*. Oxford Amsterdam: Elsevier, 2004. ISBN: 3-446-40686-7.
- [288] E. WARBURG. „Ueber das Verhalten sogenannter unpolarisierbarer Elektroden gegen Wechselstrom“. In: *Annalen der Physik* 303.3 (1899), S. 493–499. ISSN: 1521-3889. DOI: 10.1002/andp.18993030302.
- [289] G. KOVACS. „Microelectrode models for neural interfaces“. In: *Enabling Technologies for Cultured Neural Networks*. Hrsg. von D. STENGER und T. MCKENNA. New York: Academic Press, 1994, S. 121–165. ISBN: 978-0126659702.
- [290] C. HAMANN und W. VIELSTICH. *Elektrochemie*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 1998. ISBN: 3-527-27894-X.
- [291] R. GESTELAND, B. HOWLAND, J. LETTVIN und W. PITTS. „Comments on microelectrodes“. In: Bd. 47. 11. IEEE, 1959, S. 1856–1862. DOI: 10.1109/2FJRPROC.1959.287156.
- [292] J. NEWMAN. „Resistance for flow of current to a disk“. In: *Journal of the Electrochemical Society* 113.5 (1966), S. 501–502. ISSN: 0013-4651. DOI: 10.1149/2F1.2424003.
- [293] F. GIELEN, F. PEREIRA, A. J. DEMELLO und J. B. EDEL. „High-resolution local imaging of temperature in dielectrophoretic platforms“. In: *Analytical Chemistry* 82.17 (2010), S. 7509–7514. ISSN: 0003-2700. DOI: 10.1021/ac101557g.
- [294] J.-H. KIM, G. KANG, Y. NAM und Y.-K. CHOI. „Surface-modified microelectrode array with flake nanostructure for neural recording and stimulation“. In: *Nanotechnology* 21.8 (2010), S. 085303. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/21/8/085303.
- [295] S. INGEBRANDT, C. YEUNG, W. STAAB, T. ZETTERER und A. OFFENHÄUSSER. „Backside contacted field effect transistor array for extracellular signal recording“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 18.4 (2003), S. 429–435. ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/2FS0956-5663%2802%2900155-0.
- [296] A. CURTIS, C. WILKINSON und B. L. „Living nerve nets“. In: *Enabling Technologies for Cultured Neural Networks*. Hrsg. von D. STENGER und T. MCKENNA. New York: Academic Press, 1994, S. 99–120. ISBN: 978-0126659702.
- [297] P. CONNOLLY, P. CLARK, A. CURTIS, J. DOW und C. WILKINSON. „An extracellular microelectrode array for monitoring electrogenic cells in culture“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 5.3 (1990), S. 223–234. ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/2F0956-5663%2890%2980011-2.
- [298] I. COHEN und R. MILES. „Contributions of intrinsic and synaptic activities to the generation of neuronal discharges in in vitro hippocampus“. In: *The Journal of Physiology* 524.2 (2000), S. 485–502. ISSN: 0022-3751. DOI: 10.1111/2Fj.1469-7793.2000.00485.x.
- [299] D. HENZE, Z. BORHEGYI, J. CSICSVARI, A. MAMIYA, K. HARRIS und G. BUZSÁKI. „Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo“. In: *Journal of Neurophysiology* 84.1 (2000), S. 390–400. ISSN: 0022-3077.
- [300] C. GOLD und C. HENZE D.A.AND KOCH. „Using extracellular action potential recordings to constrain compartmental models“. In: *Journal of Computational Neuroscience* 23.1 (2007), S. 39–58. ISSN: 0929-5313. DOI: 10.1007/2Fs10827-006-0018-2.
- [301] R. TANG. „Listening to Neurons - Development and understanding of Microelectrode Arrays (MEA's) Systems“. Diss. University of Glasgow, 2009.



- [302] B. BEAN. „The action potential in mammalian central neurons“. In: *Nature Reviews Neuroscience* 8.6 (2007), S. 451–465. ISSN: 1471-003X. DOI: 10.1038/nrn2148.
- [303] J. BUGAYSEN, M. BRONFELD, H. TISCHLER, I. BAR-GAD und A. KORNGREEN. „Electrophysiological characteristics of globus pallidus neurons“. In: *PLoS ONE* 5.8 (2010), e12001. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0012001.
- [304] J. CLARK und R. PLONSEY. „A mathematical evaluation of the core conductor model“. In: *Biophysical Journal* 6.1 (1966), S. 95–112. ISSN: 0006-3495. DOI: 10.1016/2FS0006-3495%2866%2986642-0.
- [305] W. RALL und G. SHEPHERD. „Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb“. In: *Journal of Neurophysiology* 31.6 (1968), S. 884–915. ISSN: 0022-3077.
- [306] L. FORTI, E. CESANA, J. MAPELLI und E. D'ANGELO. „Ionic mechanisms of autorhythmic firing in rat cerebellar Golgi cells“. In: *The Journal of Physiology* 574.3 (2006), S. 711–729. ISSN: 0022-3751. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.110858.
- [307] K. PETTERSEN und G. EINEVOLL. „Amplitude variability and extracellular low-pass filtering of neuronal spikes“. In: *Biophysical Journal* 94.3 (2008), S. 784–802. ISSN: 0006-3495. DOI: 10.1529/biophysj.107.111179.
- [308] P. FROMHERZ. „Three Levels of Neuroelectronic Interfacing: Silicon Chips with Ion Channels, Nerve Cells, and Brain Tissue“. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1093.1 (2006), S. 143–160. ISSN: 0077-8923. DOI: 10.1196/annals.1382.011.
- [309] K. PETTERSEN, H. LINDÉN, A. DALE und G. EINEVOLL. „Extracellular spikes and current-source density“. In: *Handbook of Neural Activity Measurement*. Hrsg. von R. BRETTE und A. DESTEXHE. Cambridge University Press, 2011, pages. ISBN: 978-0521516228.
- [310] J. BUITENWEG, W. RUTTEN und E. MARANI. „Modeled channel distributions explain extracellular recordings from cultured neurons sealed to microelectrodes“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 49.12 (2002), S. 1580–1590. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2002.805555.
- [311] M. TITMUS und D. FABER. „Altered excitability of goldfish Mauthner cell following axotomy. II. Localization and ionic basis“. In: *Journal of Neurophysiology* 55.6 (1986), S. 1440–1454. ISSN: 0022-3077.
- [312] K. ANGELIDES, L. ELMER, D. LOFTUS und E. ELSON. „Distribution and lateral mobility of voltage-dependent sodium channels in neurons“. In: *The Journal of Cell Biology* 106.6 (1988), S. 1911–1925. ISSN: 0021-9525. DOI: 10.1083/jcb.106.6.1911.
- [313] B. WOLFSON, M. GUTNICK und F. BALDINO. „Electrophysiological characteristics of neurons in neocortical explant cultures“. In: *Experimental Brain Research* 76.1 (1989), S. 122–130. ISSN: 0014-4819. DOI: 10.1007/2FBF00253629.
- [314] L. NOWAK, R. AZOUZ, M. SANCHEZ-VIVES, C. GRAY und D. MCCORMICK. „Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses“. In: *Journal of Neurophysiology* 89.3 (2003), S. 1541–1566. ISSN: 0022-3077. DOI: 10.1152/jn.00580.2002.
- [315] B. CONNORS und M. GUTNICK. „Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons“. In: *Trends in Neurosciences* 13.3 (1990), S. 99–104. ISSN: 0166-2236. DOI: 10.1016/2F0166-2236%2890%2990185-D.
- [316] A. ERISIR, D. LAU, B. RUDY und C. LEONARD. „Function of specific K<sup>+</sup> channels in sustained high-frequency firing of fast-spiking neocortical interneurons“. In: *Journal of Neurophysiology* 82.5 (1999), S. 2476–2489. ISSN: 0022-3077.
- [317] R. WEAST, M. ASTLE und W. BEYER. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Florida: CRC press Boca Raton, 1988. ISBN: 978-0849304699.
- [318] R. VINES und E. WISE. *The platinum metals and their alloys*. International Nickel, 1941. ISBN: 978-1114270695.
- [319] *Conductivity and Resistivity Values for Misc. Materials*. 2002. URL: [http://www.ndt-ed.org/GeneralResources/MaterialProperties/ET/Conductivity\\_Misc.pdf](http://www.ndt-ed.org/GeneralResources/MaterialProperties/ET/Conductivity_Misc.pdf) (besucht am 24.02.2014).

- [320] J. BREME, E. EISENBARTH und V. BIEHL. „Titanium and its Alloys for Medical Applications“. In: *Titanium and Titanium Alloys*. Hrsg. von C. LEYENS und M. PETERS. Weinheim: Wiley-VCH, 2003, S. 423–452. ISBN: 978-3527305346.
- [321] M. MIZUHASHI. „Electrical properties of vacuum-deposited indium oxide and indium tin oxide films“. In: *Thin Solid Films* 70.1 (1980), S. 91–100. ISSN: 0040-6090. DOI: 10.1016/0040-6090(80)90415-0.
- [322] C.-C. HSUE, M.-T. YANG und T.-S. WU. *High density ROM*. US Patent 5,572,056. 11/1996.
- [323] A. HÜRRICH. *Herstellung von isolierten, hochdotierten Poly-Si-Schichten auf 6“ Si-Wafern*. Fraunhofer IPMS, Messergebnisse V9753. 07/2011.
- [324] T. SAKURAI und K. TAMARU. „Simple formulas for two-and three-dimensional capacitances“. In: *IEEE Transactions on Electron Devices* 30.2 (1983), S. 183–185. ISSN: 0018-9383. DOI: 10.1109/T-ED.1983.21093.
- [325] T. STIEGLITZ, H. BEUTEL, M. SCHUETTLER und J. MEYER. „Micromachined, polyimide-based devices for flexible neural interfaces“. In: *Biomedical Microdevices* 2.4 (2000), S. 283–294. ISSN: 1572-8781. DOI: 10.1023/A:1009955222114.
- [326] *SU-8 3000 Data Sheet*. 2014. URL: <http://www.microchem.com/Prod-SU83000.htm> (besucht am 10.01.2014).
- [327] *PI 2525, PI 2555 & PI 2574 Product Bulletin*. 11/2012. URL: [http://hdmicrosystems.com/HDMicroSystems/en\\_US/pdf/PI-2525\\_2555\\_2574\\_ProductBulletin.pdf](http://hdmicrosystems.com/HDMicroSystems/en_US/pdf/PI-2525_2555_2574_ProductBulletin.pdf) (besucht am 14.01.2014).
- [328] *PI-2611 Product Bulletin*. 09/2009. URL: [http://hdmicrosystems.com/HDMicroSystems/en\\_US/pdf/PI-2600\\_ProcessGuide.pdf](http://hdmicrosystems.com/HDMicroSystems/en_US/pdf/PI-2600_ProcessGuide.pdf) (besucht am 14.01.2014).
- [329] *SU-8 3000 Table of Properties*. 2014. URL: <http://www.microchem.com/Prod-SU83000.htm> (besucht am 10.01.2014).
- [330] V. BUCHER und W. NISCH. „Beschichtungen für Life Science“. In: *Vakuum in Forschung und Praxis* 22.1 (2010), S. 14–24. ISSN: 1522-2454. DOI: 0.1002/vipr.201000405.
- [331] P. FROMHERZ, A. OFFENHAUSSER, T. VETTER und J. WEIS. „A neuron-silicon junction: a Retzius cell of the leech on an insulated-gate field-effect transistor“. In: *Science* 252.5010 (1991), S. 1290–1293. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1925540.
- [332] R. PRADHAN, A. MITRA und S. DAS. „Characterization of electrode/electrolyte interface for bioimpedance study“. In: *IEEE Students' Technology Symposium (TechSym)*. IEEE. 2011, S. 275–280. DOI: 10.1109/TECHSYM.2011.5783829.
- [333] A. IVORRA, M. GENESCA, A. SOLA, L. PALACIOS, R. VILLA, G. HOTTER und J. AGUILO. „Bioimpedance dispersion width as a parameter to monitor living tissues“. In: *Physiological Measurement* 26.2 (2005), S165. ISSN: 0967-3334. DOI: 10.1088/0967-3334/26/2/016.
- [334] M. SCHUETTLER. „Electrochemical properties of platinum electrodes in vitro: comparison of six different surface qualities“. In: *Proceedings of the 29. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE. 2007, S. 186–189. ISBN: 9781424407873. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4352254.
- [335] S. LIU. „Fractal model for the ac response of a rough interface“. In: *Physical Review Letters* 55.5 (1985), S. 529–532. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.55.529.
- [336] M. SLUYTERS-REHBACH. „Impedances of electrochemical systems: Terminology, nomenclature and representation-Part I: Cells with metal electrodes and liquid solutions“. In: *Pure and Applied Chemistry* 66.9 (1994), S. 1831–1891. ISSN: 0033-4545. DOI: 10.1351/pac199466091831.
- [337] A. NORLIN, J. PAN und C. LEYGRAF. „Investigation of electrochemical behavior of stimulation/sensing materials for pacemaker electrode applications“. In: *Journal of the Electrochemical Society* 152.2 (2005), J7–J15. ISSN: 0013-4651. DOI: 10.1149/1.1842092.
- [338] Z. KERNER und T. PAJKOSSY. „On the origin of capacitance dispersion of rough electrodes“. In: *Electrochimica Acta* 46.2-3 (2000), S. 207–211. ISSN: 0013-4686. DOI: 10.1016/S0013-4686(00)00574-0.

- [339] B. SAPOVAL, J. CHAZALVIEL und J. PEYRIERE. „Electrical response of fractal and porous interfaces“. In: *Physical Review A* 38.11 (1988), S. 5867–5887. ISSN: 0556-2791. DOI: 10.1103/PhysRevA.38.5867.
- [340] C. LIU, Q. BI und A. MATTHEWS. „EIS comparison on corrosion performance of PVD TiN and CrN coated mild steel in 0.5 N NaCl aqueous solution“. In: *Corrosion Science* 43.10 (2001), S. 1953–1961. ISSN: 0010-938X. DOI: 10.1016/S0010-938X(00)00188-8.
- [341] C. LUI, Q. BI, A. LEYLAND und A. MATTHEWS. „An electrochemical impedance spectroscopy study of the corrosion behavior of PVD coated steels in 0.5 N NaCl aqueous solution: Part I. Establishment of equivalent circuits for EIS data modeling“. In: *Corrosion Science* 45 (2003), S. 1243–1256. ISSN: 0010-938X. DOI: 10.1016/S0010-938X(02)00214-7.
- [342] E. McADAMS, A. LACKERMEIER, J. McLAUGHLIN, D. MACKEN und J. JOSSINET. „The linear and non-linear electrical properties of the electrode-electrolyte interface“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 10.1-2 (1995), S. 67–74. ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/0956-5663(95)96795-Z.
- [343] J. BUITENWEG, W. RUTTEN, W. WILLEMS und J. VAN NIEUWKASTEELE. „Measurement of sealing resistance of cell-electrode interfaces in neuronal cultures using impedance spectroscopy“. In: *Medical and Biological Engineering and Computing* 36.5 (1998), S. 630–637. ISSN: 0140-0118. DOI: 10.1007/BF02524436.
- [344] P. WELCH. „The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms“. In: *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics* 15.2 (1967), S. 70–73. ISSN: 0018-9278. DOI: 10.1109/TAU.1967.1161901.
- [345] D. KIPKE, D. PELLINEN und P. ROUSCHE. „CNS Recording Electrodes and Techniques“. In: *Neuroprosthetics: Theory and Practice (Series on Bioengineering & Biomedical Engineering-Vol. 2)*. Weinheim, 2004, S. 761–785. ISBN: 981-238-022-1.
- [346] J. JOHNSON. „Thermal agitation of electricity in conductors“. In: *Nature* 119.2984 (1927), S. 50–51. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/119050c0.
- [347] H. NYQUIST. „Thermal agitation of electric charge in conductors“. In: *Physical Review* 32.1 (1928), S. 110–113. ISSN: 0031-899X. DOI: 10.1103/PhysRev.32.110.
- [348] *MEA1060 Amplifiers Technical Specifications*. 11/2012. URL: [http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/data\\_sheets/MEA1060.pdf](http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/data_sheets/MEA1060.pdf) (besucht am 14.01.2014).
- [349] D. SCHROEDER. *Astronomical optics*. Academic Press, 2000. ISBN: 978-0126298109.
- [350] J. BUSHBERG, J. SEIBERT, E. J. LEIDHOLDT und J. BOONE. *The essential physics of medical imaging*. Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 978-0781780575.
- [351] J. CHOI, H. JUNG und T. KIM. „A new action potential detector using the MTEO and its effects on spike sorting systems at low signal-to-noise ratios“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53.4 (2006), S. 738–746. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2006.870239.
- [352] A. BOLZ, M. SCHALDACH und M. HUBMANN. „Interface aspects of stimulating electrodes“. In: *Proceedings of the 13th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 1991, S. 714–716. ISBN: 978-0780302168. DOI: 10.1109/IEMBS.1991.684157.
- [353] K. LEE, J. HE, A. SINGH, S. MASSIA, G. EHTESHAMI, B. KIM und G. RAUPP. „Polyimide-based intracortical neural implant with improved structural stiffness“. In: *Journal of Micromechanics and Microengineering* 14.1 (2004), S. 32–37. ISSN: 0960-1317. DOI: 10.1088/0960-1317/14/1/305.
- [354] K. LEE, A. SINGH, J. HE, S. MASSIA, B. KIM und G. RAUPP. „Polyimide based neural implants with stiffness improvement“. In: *Sensors and Actuators B: Chemical* 102.1 (2004), S. 67–72. ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016/j.snb.2003.10.018.
- [355] D. KIM, M. ABIDIAN und D. MARTIN. „Conducting polymers grown in hydrogel scaffolds coated on neural prosthetic devices“. In: *Journal of Biomedical Materials Research A* 71A.4 (2004), S. 577–585. ISSN: 0021-9304. DOI: 10.1002/jbm.a.30124.
- [356] R. VETTER, J. WILLIAMS, J. HETKE, E. NUNAMAKER und D. KIPKE. „Chronic neural recording using silicon-substrate microelectrode arrays implanted in cerebral cortex“. In: *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering* 51.6 (2004), S. 896–904. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2004.826680.

- [357] V. PARPURA. „Instrumentation: Carbon nanotubes on the brain“. In: *Nature Nanotechnology* 3.7 (2008), S. 6384–6385. ISSN: 1748-3387. DOI: 10.1038/nnano.2008.193.
- [358] *MEA Manual*. 11/2013. URL: [http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/manuals/MEA\\_Manual.pdf](http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/manuals/MEA_Manual.pdf) (besucht am 14.02.2014).
- [359] C. JAMES, A. SPENCE, N. DOWELL-MESFIN, R. HUSSAIN, K. SMITH, H. CRAIGHEAD, M. ISAACSON, W. SHAIN und J. TURNER. „Extracellular recordings from patterned neuronal networks using planar microelectrode arrays“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51.9 (2004), S. 1640–1648. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2004.827252.
- [360] M. ABIDIAN und D. MARTIN. „Experimental and theoretical characterization of implantable neural microelectrodes modified with conducting polymer nanotubes“. In: *Biomaterials* 29.9 (2008), S. 1273–1283. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.11.022.
- [361] C. NICK, H. SCHLAACK und C. THIELEMANN. „PEDOT:PSS coated Gold Nanopillar Microelectrodes for Neural Interfaces“. In: *4th International Conference on Manipulation, Manufacturing and Measurement on the Nanoscale, 3M-Nano*. IEEE. 2014.
- [362] T. GABAY, M. BEN-DAVID, I. KALIFA, R. SORKIN, Z. ABRAMS, E. BEN-JACOB und Y. HANEIN. „Electrochemical and biological properties of carbon nanotube based multi-electrode arrays“. In: *Nanotechnology* 18 (3 2007), S. 035201. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/18/3/035201.
- [363] D. BRÜGGEMANN. *Nanostrukturierte Metallelektroden zur funktionalen Kopplung an neuronale Zellen*. Forschungszentrum Jülich, 2010. ISBN: 389336627X.
- [364] B. NGUYEN-VU, H. CHEN, A. CASSELL, R. ANDREWS, M. MEYYAPPAN und J. LI. „Vertically aligned carbon nanofiber architecture as a multifunctional 3-D neural electrical interface“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54.6 Pt 1 (2007), S. 1121–1128. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2007.891169.
- [365] Z. YU, T. E. MCKNIGHT, M. ERICSON, A. MELECHKO, M. SIMPSON und B. MORRISON. „Vertically aligned carbon nanofiber arrays record electrophysiological signals from hippocampal slices“. In: *Nano letters* 7.8 (2007), S. 2188–2195. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl070291a.
- [366] M. YANG, F. QU, Y. LU, Y. HE, G. SHEN und R. YU. „Platinum nanowire nanoelectrode array for the fabrication of biosensors“. In: *Biomaterials* 27.35 (2006), S. 5944–5950. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.08.014.
- [367] F. POSEY und T. MOROZUMI. „Theory of potentiostatic and galvanostatic charging of the double layer in porous electrodes“. In: *Journal of the Electrochemical Society* 113.2 (1966), S. 176–184. ISSN: 0013-4651. DOI: 10.1149/1.2423897.
- [368] I. GOLDBERG und A. BARD. „Resistive effects in thin electrochemical cells: digital simulations of current and potential steps in thin layer electrochemical cells“. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* 38.2 (1972), S. 313–322. ISSN: 0022-0728. DOI: 10.1016/S0022-0728(72)80341-3.
- [369] B. CONWAY und W. PELL. „Power limitations of supercapacitor operation associated with resistance and capacitance distribution in porous electrode devices“. In: *Journal of Power Sources* 105.2 (2002), S. 169–181. ISSN: 0378-7753. DOI: 10.1016/S0378-7753(01)00936-3.
- [370] J. WEILAND, D. ANDERSON und M. HUMAYUN. „In vitro electrical properties for iridium oxide versus titanium nitride stimulating electrodes“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 49.12 (2002), S. 1574–1579. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2002.805487.
- [371] M. SCHALDACH, M. HUBMANN, A. WEIKL und R. HARDT. „Sputter-Deposited TiN Electrode Coatings for Superior Sensing and Pacing Performance“. In: *Pacing and Clinical Electrophysiology* 13.12 (1990), S. 1891–1895. ISSN: 0147-8389. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1990.tb06911.x.
- [372] L. GEDDES und R. ROEDER. „Criteria for the selection of materials for implanted electrodes“. In: *Annals of Biomedical Engineering* 31.7 (2003), S. 879–890. ISSN: 0090-6964. DOI: 10.1114/1.1581292.
- [373] R. JUTLEY, D. SHEPHERD, D. HUKINS und R. JEFFREY. „Preliminary evaluation of the Sternum Screw: a novel method for improved sternal closure to prevent dehiscence“. In: *Cardiovascular Surgery* 11.1 (2003), S. 85–89. ISSN: 0967-2109. DOI: 10.1016/S0967-2109(02)00118-7.



- [374] NACE Resource Center, *Metals for Implantation*. 2010. URL: <http://events.nace.org/library/corrosion/Implants/Metals.asp> (besucht am 15.01.2014).
- [375] J. RIISTAMA und J. LEKKALA. „Electrode-electrolyte interface properties in implantation conditions“. In: *Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE. 2006, S. 6021–6024. DOI: 10.1109/2FIEMBS.2006.259712.
- [376] R. WHITE und T. GROSS. „An evaluation of the resistance to electrolysis of metals for use in biostimulation microprobes“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-21.6 (1974), S. 487–490. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/2FTBME.1974.324339.
- [377] T. ROSE und L. ROBBLEE. „Electrical stimulation with Pt electrodes. VIII. Electrochemically safe charge injection limits with 0.2 ms pulses (neuronal application)“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 37.11 (1990), S. 1118–1120. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/10.61038.
- [378] W. POPPENDIECK, K. KOCH, S. STELTENKAMP und K.-P. HOFFMANN. „A measurement set-up to determine the charge injection capacity of neural microelectrodes“. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Bd. 25. 9. 2009, S. 162–165. ISBN: 978-3-642-03889-1. DOI: 10.1007/978-3-642-03889-1\_44.
- [379] S. NEGI, R. BHANDARI, L. RIETH und F. SOLZBACHER. „In vitro comparison of sputtered iridium oxide and platinum-coated neural implantable microelectrode arrays“. In: *Biomedical Materials* 5.1 (2010), S. 015007. ISSN: 1748-6041. DOI: 10.1088/1748-6041/5/1/015007.
- [380] G. CLARK und R. HALLWORTH. „A multiple-electrode array for a cochlear implant“. In: *The Journal of Laryngology & Otology* 90.7 (1976), S. 623–627. ISSN: 0022-2151. DOI: 10.1017/S0022215100082529.
- [381] H. HÄMMERLE, U. EGERT, A. MOHR und W. NISCH. „Extracellular recording in neuronal networks with substrate integrated microelectrode arrays“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 9.9-10 (1994), S. 691–696. ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/0956-5663(94)80067-7.
- [382] P. THIEBAUD, N. DE ROOIJ, M. KOUDELKA-HEP und L. STOPPINI. „Microelectrode arrays for electrophysiological monitoring of hippocampal organotypic slice cultures“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 44.11 (1997), S. 1159–1163. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/10.641344.
- [383] A. FELTHAM und M. SPIRO. „Platinized platinum electrodes“. In: *Chemical Reviews* 71.2 (1971), S. 177–193. ISSN: 0009-2665. DOI: 10.1021/cr60270a002.
- [384] M. FEJTL, A. STETT, W. NISCH, K. BOVEN und A. MÖLLER. „On Micro-Electroelectrode Array Revival: Its Development, Sophistication of Recording, and Stimulation“. In: *Advances in network electrophysiology: using multi-electrode arrays*. Hrsg. von M. TAKETANI und M. BAUDRY. Springer, 2006, S. 24–37. ISBN: 978-0387258577.
- [385] C. MARRESE. „Preparation of strongly adherent platinum black coatings“. In: *Analytical Chemistry* 59.1 (1987), S. 217–218. ISSN: 0003-2700. DOI: 10.1021/ac00128a049.
- [386] S. DESAI, J. ROLSTON, L. GUO und S. POTTER. „Improving impedance of implantable microwire multi-electrode arrays by ultrasonic electroplating of durable platinum black“. In: *Frontiers in Neuroengineering* 3.5 (2010), S. 1–11. ISSN: 1662-6443. DOI: 10.3389/fneng.2010.00005.
- [387] T. WATANABE, R. KOBAYASHI, K. KOMIYA, T. FUKUSHIMA, H. TOMITA, E. SUGANO, H. KURINO, T. TANAKA, M. TAMAI und M. KOYANAGI. „Evaluation of platinum-black stimulus electrode array for electrical stimulation of retinal cells in retinal prosthesis system“. In: *Japanese Journal of Applied Physics* 46.4B (2007), S. 2785–2791. ISSN: 0021-4922. DOI: 10.1143/JJAP.46.2785.
- [388] D. MERRILL. „The Electrochemistry of Charge Injection at the Electrode/Tissue Interface“. In: *Implantable Neural Prostheses 2*. Hrsg. von D. ZHOU und E. GREENBAUM. Springer Science and Business Media, 2010, S. 85–138. ISBN: 978-0-387-98119-2. DOI: 10.1007/978-0-387-98120-8\_6.
- [389] D. ZHOU, X. CUI, A. HINES und R. GREENBERG. „Conducting Polymers in Neural Stimulation Applications“. In: *Implantable Neural Prostheses 2*. Hrsg. von D. ZHOU und E. GREENBAUM. Springer Science und Business Media, 2010, S. 217–252. ISBN: 978-0-387-98119-2. DOI: 10.1007/978-0-387-98120-8\_6.

- [390] X. CUI, V. LEE, Y. RAPHAEL, J. WILER, J. HETKE, D. ANDERSON und D. MARTIN. „Surface modification of neural recording electrodes with conducting polymer/biomolecule blends“. In: *Journal of Biomedical Materials Research* 56.2 (2001), S. 261–272. ISSN: 0021-9304. DOI: 10.1002/1097-4636(200108)56:2<261::AID-JBM1094>3.0.CO;2-I.
- [391] R. WADHWA, C. LAGENAUR und X. CUI. „Electrochemically controlled release of dexamethasone from conducting polymer polypyrrole coated electrode“. In: *Journal of Controlled Release* 110.3 (2006), S. 531–541. ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.10.027.
- [392] C. HASSLER und T. STIEGLITZ. „Polymer-Based Approaches to Improve the Long Term Performance of Intracortical Neural Interfaces“. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Springer. 2009, S. 119–122. DOI: 10.1007/978-3-642-03889-1\_32.
- [393] J. SEYMOUR, N. LANGHALS, D. ANDERSON und D. KIPKE. „Novel multi-sided, microelectrode arrays for implantable neural applications“. In: *Biomedical Microdevices* 13.3 (2011), S. 441–451. ISSN: 1387-2176. DOI: 10.1007/s10544-011-9512-z.
- [394] T. KOZAI, N. LANGHALS, P. PATEL, X. DENG, H. ZHANG, K. SMITH, J. LAHANN, N. KOTOV und D. KIPKE. „Ultrasmall implantable composite microelectrodes with bioactive surfaces for chronic neural interfaces“. In: *Nature Materials* 11.12 (2012), S. 1065–1073. ISSN: 1476-1122. DOI: 10.1038/NMAT3468.
- [395] J. YANG und D. MARTIN. „Microporous conducting polymers on neural microelectrode arrays I Electrochemical deposition“. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 101.1 (2004), S. 133–142. ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016/j.snb.2004.02.056.
- [396] J. YANG und D. MARTIN. „Microporous conducting polymers on neural microelectrode arrays: II. Physical characterization“. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 113.2 (2004), S. 204–211. ISSN: 09244247. DOI: 10.1016/j.sna.2004.02.029.
- [397] X. CUI und D. ZHOU. „Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) for chronic neural stimulation“. In: *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 15.4 (2007), S. 502–508. ISSN: 1534-4320. DOI: 10.1109/TNSRE.2007.909811.
- [398] T. BORETIUS, M. SCHUETTLER und T. STIEGLITZ. „On the Stability of Poly-Ethylenedioxythiophene as Coating Material for Active Neural Implants“. In: *Artificial Organs* 35.3 (2011), S. 245–248. ISSN: 0160564X. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2011.01210.x.
- [399] S. VENKATRAMAN, J. HENDRICKS, Z. KING, A. SERENO, S. RICHARDSON-BURNS, D. MARTIN und J. CARMENA. „In vitro and in vivo evaluation of PEDOT microelectrodes for neural stimulation and recording“. In: *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 19.3 (2011), S. 307–316. ISSN: 1534-4320. DOI: 10.1109/TNSRE.2011.2109399.
- [400] X. CUI und D. MARTIN. „Electrochemical deposition and characterization of poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) on neural microelectrode arrays“. In: *Sensors and Actuators B: Chemical* 89.1-2 (2003), S. 92–102. ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016/2FS0925-4005%2802%2900448-3.
- [401] T. NYBERG, A. SHIMADA und K. TORIMITSU. „Ion conducting polymer microelectrodes for interfacing with neural networks“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 160.1 (2007), S. 16–25. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/2Fj.jneumeth.2006.08.008.
- [402] K. LUDWIG, J. URAM, J. YANG, D. MARTIN und D. KIPKE. „Chronic neural recordings using silicon microelectrode arrays electrochemically deposited with a poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT) film“. In: *Journal of Neural Engineering* 3.1 (2006), S. 59–70. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/2F1741-2560/2F3%2F1%2F007.
- [403] B. WINTHER-JENSEN und K. WEST. „Stability of highly conductive poly-3, 4-ethylene-dioxythiophene“. In: *Reactive and Functional Polymers* 66.5 (2006), S. 479–483. ISSN: 1381-5148. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2005.08.007.
- [404] M. NIKOLOU und G. G. MALLIARAS. „Applications of poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) doped with poly (styrene sulfonic acid) transistors in chemical and biological sensors“. In: *The Chemical Record* 8.1 (2008), S. 13–22. ISSN: 1528-0691. DOI: 10.1002/tcr.20133.
- [405] K. LUDWIG. „Neuroprosthetic Devices: Inputs and Outputs“. Diss. University of Michigan, 2009.



- [406] E. THANING, M. ASPLUND, T. NYBERG, O. INGANÄS und H. VON HOLST. „Stability of poly (3, 4-ethylene dioxythiophene) materials intended for implants“. In: *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 93.2 (2010), S. 407–415. ISSN: 1552-4973. DOI: 10.1002/jbm.b.31597.
- [407] Y. KAYINAMURA, M. OVADIA, D. ZAVITZ und J. RUBINSON. „Investigation of near Ohmic behavior for poly (3, 4-ethylenedioxythiophene): A model consistent with systematic variations in polymerization conditions“. In: *ACS Applied Materials & Interfaces* 2.9 (2010), S. 2653–2662. ISSN: 1944-8244. DOI: 10.1021/am100480s.
- [408] Y. XIAO, X. CUI, J. HANCOCK, M. BOUGUETTAYA, J. REYNOLDS und D. MARTIN. „Electrochemical polymerization of poly (hydroxymethylated-3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT-MeOH) on multichannel neural probes“. In: *Sensors and Actuators B: Chemical* 99.2-3 (2004), S. 437–443. ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016%2Fj.snb.2003.12.067.
- [409] Y. XIAO, D. MARTIN, X. CUI und M. SHENAI. „Surface modification of neural probes with conducting polymer poly (hydroxymethylated-3, 4-ethylenedioxythiophene) and its biocompatibility“. In: *Applied Biochemistry and Biotechnology* 128.2 (2006), S. 117–129. ISSN: 1559-0291. DOI: 10.1385/ABAB:128:2:117.
- [410] J. CHE, Y. XIAO, X. ZHU und X. SUN. „Electro-synthesized PEDOT/glutamate chemically modified electrode: a combination of electrical and biocompatible features“. In: *Polymer International* 57.5 (2008), S. 750–755. ISSN: 0959–8103. DOI: 10.1002/pi.2405.
- [411] W. POPPENDIECK und K.-P. HOFFMANN. „Coating of neural microelectrodes with intrinsically conducting polymers as a means to improve their electrochemical properties“. In: *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*. Springer. 2009, S. 2409–2412. ISBN: 978-3-540-89208-3. DOI: 10.1007/978-3-540-89208-3\_578.
- [412] Y. SHI, S.-C. LUO, W. FANG, K. ZHANG, E. M. ALI, F. Y. C. BOEY, J. Y. YING, J. WANG, H.-H. YU und L.-J. LI. „Work function engineering of electrodes via electropolymerization of ethylenedioxythiophenes and its derivatives“. In: *Organic Electronics* 9.5 (2008), S. 859–863. ISSN: 1566-1199. DOI: 10.1016/j.orgel.2008.06.006.
- [413] S. RICHARDSON-BURNS, J. HENDRICKS und D. MARTIN. „Electrochemical polymerization of conducting polymers in living neural tissue“. In: *Journal of Neural Engineering* 4.2 (2007), S. L6–L13. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/4/2/L02.
- [414] S. RICHARDSON-BURNS, J. HENDRICKS, B. FOSTER, L. POVICH, D.-H. KIM und D. MARTIN. „Polymerization of the conducting polymer poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT) around living neural cells“. In: *Biomaterials* 28.8 (2007), S. 1539–1552. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016%2Fj.biomaterials.2006.11.026.
- [415] A. ELSCHNER, S. KIRCHMEYER, W. LOVENICH, U. MERKER und K. REUTER. *PEDOT: Principles and Applications of an Intrinsically Conductive Polymer*. CRC Press, 2010. ISBN: 978-1420069112.
- [416] S. TIMPANARO, M. KEMERINK, F. TOUWSLAGER, M. DE KOK und S. SCHRADER. „Morphology and conductivity of PEDOT/PSS films studied by scanning–tunneling microscopy“. In: *Chemical Physics Letters* 394.4 (2004), S. 339–343. ISSN: 0009-2614. DOI: 10.1016/j.cplett.2004.07.035.
- [417] J. OUYANG, C.-W. CHU, F.-C. CHEN, Q. XU und Y. YANG. „High-Conductivity Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene): Poly (styrene sulfonate) Film and Its Application in Polymer Optoelectronic Devices“. In: *Advanced Functional Materials* 15.2 (2005), S. 203–208. ISSN: 1616-3028. DOI: 10.1002/adfm.200400016.
- [418] C. TAN und D. BLACKWOOD. „Corrosion protection by multilayered conducting polymer coatings“. In: *Corrosion Science* 45.3 (2003), S. 545–557. ISSN: 0010-938X. DOI: 10.1016/S0010-938X(02)00144-0.
- [419] C. DE LEÓN, S. CAMPBELL, J. SMITH und F. WALSH. „Conducting polymer coatings in electrochemical technology Part 2 - Application areas“. In: *Transactions of the Institute of Metal Finishing* 86.1 (2008), S. 34–40. ISSN: 0020-2967. DOI: 10.1179/174591908X264392.
- [420] G. JENKINS. „Biomedical applications of carbons and graphites“. In: *Clinical Physics and Physiological Measurement* 1 (1980), S. 171–194. ISSN: 0143-0815. DOI: 10.1088/0143-0815/1/3/401.

- [421] M. MUSAMEH, N. LAWRENCE und J. WANG. „Electrochemical activation of carbon nanotubes“. In: *Electrochemistry Communications* 7.1 (2005), S. 14–18. ISSN: 1388-2481. DOI: 10.1016/j.elecom.2004.10.007.
- [422] J. GOODING. „Nanostructuring electrodes with carbon nanotubes: A review on electrochemistry and applications for sensing“. In: *Electrochimica Acta* 50.15 (2005), S. 3049–3060. ISSN: 0013-4686. DOI: 10.1016/j.electacta.2004.08.052.
- [423] K. WANG, H. FISHMAN, H. DAI und J. HARRIS. „Neural stimulation with a carbon nanotube microelectrode array“. In: *Nano Letters* 6.9 (2006), S. 2043–2048. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl061241t.
- [424] B. NGUYEN-VU, H. CHEN, A. M. CASSELL, R. ANDREWS, M. MEYYAPPAN und J. LI. „Vertically aligned carbon nanofiber arrays: an advance toward electrical-neural interfaces.“ In: *Small* 2.1 (2006), S. 89–94. ISSN: 1613-6810. DOI: 10.1002/smll.200500175.
- [425] M. GHEITH, T. PAPPAS, A. LIOPO, V. SINANI, B. SHIM, M. MOTAMED, J. WICKSTED und N. KOTOV. „Stimulation of Neural Cells by Lateral Currents in Conductive Layer-by-Layer Films of Single-Walled Carbon Nanotubes“. In: *Advanced Materials* 18.22 (2006), S. 2975–2979. ISSN: 1521-4095. DOI: 10.1002/adma.200600878.
- [426] E. KEEFER, B. BOTTERMAN, M. ROMERO, A. ROSSI und G. GROSS. „Carbon nanotube coating improves neuronal recordings“. In: *Nature Nanotechnology* 3.7 (2008), S. 434–439. ISSN: 1748-3387. DOI: 10.1038/nnano.2008.174.
- [427] D. MERILL. „Carbon Nanotubes as Suitable Interface for Improving Neural Recordings“. In: *Physical and Chemical Properties of Carbon Nanotubes*. Hrsg. von S. SUZUKI. InTech, 2013, S. 357–382. ISBN: 978-953-51-1002-6. DOI: 10.5772/46029.
- [428] H. LI, X. WANG, Y. SONG, Y. LIU, Q. LI, L. JIANG und D. ZHU. „Super-“Amphiphobic” Aligned Carbon Nanotube Films“. In: *Angewandte Chemie International Edition* 40.9 (2001), S. 1743–1746. ISSN: 1433-7851. DOI: 10.1002/1521-3773(20010504)40:9<1743::AID-ANIE17430>3.0.CO;2-#.
- [429] K. LAU, J. BICO, K. TEO, M. CHHOWALLA, G. AMARATUNGA, W. MILNE, G. MCKINLEY und K. GLEASON. „Superhydrophobic carbon nanotube forests“. In: *Nano Letters* 3.12 (2003), S. 1701–1705. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl034704t.
- [430] M. JIN, X. FENG, L. FENG, T. SUN, J. ZHAI, T. LI und L. JIANG. „Superhydrophobic aligned polystyrene nanotube films with high adhesive force“. In: *Advanced Materials* 17.16 (2005), S. 1977–1981. ISSN: 1521-4095. DOI: 10.1002/adma.200401726.
- [431] S. LI, H. LI, X. WANG, Y. SONG, Y. LIU, L. JIANG und D. ZHU. „Super-hydrophobicity of large-area honeycomb-like aligned carbon nanotubes“. In: *The journal of physical chemistry B* 106.36 (2002), S. 9274–9276. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp0209401.
- [432] L. FENG, Y. SONG, J. ZHAI, B. LIU, J. XU, L. JIANG und D. ZHU. „Creation of a superhydrophobic surface from an amphiphilic polymer“. In: *Angewandte Chemie International Edition* 42.7 (2003), S. 800–802. ISSN: 1433-7851. DOI: 10.1002/anie.200390212.
- [433] Y. LIN, S. TAYLOR, H. LI, K. FERNANDO, L. QU, W. WANG, L. GU, B. ZHOU und Y. SUN. „Advances toward bioapplications of carbon nanotubes“. In: *Journal of Materials Chemistry* 14.4 (2004), S. 527–541. ISSN: 0959-9428. DOI: 10.1039/b314481j.
- [434] N. KAM, Z. LIU und H. DAI. „Functionalization of carbon nanotubes via cleavable disulfide bonds for efficient intracellular delivery of siRNA and potent gene silencing“. In: *Journal of the American Chemical Society* 127.36 (2005), S. 12492–12493. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja053962k.
- [435] N. KAM, M. O’CONNELL, J. WISDOM und H. DAI. „Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction“. In: Bd. 102. 33. National Acad Sciences, 2005, S. 11600–11605. DOI: 10.1073/pnas.0502680102.
- [436] C. CHEN, H. SU, S. CHUANG, S. YEN, Y. CHEN, Y. LEE, T. YEW, H. CHEN, S. YEH, Y. CHANG und D. YAO. „Hydrophilic modification of multi-walled carbon nanotubes based neural microelectrode array“. In: *TRANSDUCERS - International Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference*. IEEE, 2009, S. 967–970. DOI: 10.1109/SENSOR.2009.5285978.

- [437] C. CHEN, H. SU, S. CHUANG, S. YEN, Y. CHEN, Y. LEE, H. CHEN, T. YEW, Y. CHANG, S. YEH und D. YAO. „Hydrophilic modification of neural microelectrode arrays based on multi-walled carbon nanotubes“. In: *Nanotechnology* 21 (48 2010), S. 485501. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/21/48/485501.
- [438] Y. TZENG, Y. CHEN, N. SATHITSUKSANOH und C. LIU. „Electrochemical behaviors and hydration properties of multi-wall carbon nanotube coated electrodes in water“. In: *Diamond and related materials* 13.4 (2004), S. 1281–1286. ISSN: 0925-9635. DOI: 10.1016/j.diamond.2003.11.048.
- [439] P. LI, X. LIM, Y. ZHU, T. YU, C. ONG, Z. SHEN, A. WEE und C. SOW. „Tailoring wettability change on aligned and patterned carbon nanotube films for selective assembly“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 111.7 (2007), S. 1672–1678. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp066781t.
- [440] S. YEH, Y. CHEN, H. SU, T. YEW, H. KAO, Y. LEE, T. LIU, H. CHEN, Y. CHANG, P. CHANG und H. CHEN. „Interfacing Neurons both Extracellularly and Intracellularly Using Carbon-Nanotube Probes with Long-Term Endurance“. In: *Langmuir* 25.13 (2009), S. 7718–7724. ISSN: 0743-7463. DOI: 10.1021/la900264x.
- [441] C. MURPHY und N. JANA. „Controlling the aspect ratio of inorganic nanorods and nanowires“. In: *Advanced Materials* 14.1 (2002), S. 80–82. ISSN: 0935-9648. DOI: 10.1002/1521-4095(20020104)14:1%3C80::AID-ADMA80%3E3.0.CO;2-%23.
- [442] C. MURPHY, A. GOLE, S. HUNYADI, J. STONE, P. SISCO, A. ALKILANY, B. KINARD und P. HANKINS. „Chemical sensing and imaging with metallic nanorods“. In: *Chemical Communications* 5 (2008), S. 544–557. ISSN: 1359-7345. DOI: 10.1039/b711069c.
- [443] S. REICH, C. THOMSEN und J. MAULTZSCH. *Carbon Nanotubes*. eng. Weinheim: Wiley-VCH, 2004. ISBN: 978-3-527-40386-8.
- [444] B. ZEBLI. „Optoelektronische Sensibilisierung von Kohlenstoffnanoröhren durch CdTe-Nanokristalle“. Diss. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2009.
- [445] *Carbon Nanotubes*. 2009. URL: <http://www.nanocyl.com/en/CNT-Expertise-Centre/Carbon-Nanotubes> (besucht am 31.01.2014).
- [446] S. TANS, M. DEVORET, H. DAI, A. THESS, R. SMALLEY, L. GEERLIGS und C. DEKKER. „Individual single-wall carbon nanotubes as quantum wires“. In: *Nature* 386.6624 (1997), S. 474–477. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/386474a0.
- [447] L. VENEMA, J. WILDÖER, J. JANSSEN, S. TANS, H. TUINSTRAS, L. KOUWENHOVEN und C. DEKKER. „Imaging electron wave functions of quantized energy levels in carbon nanotubes“. In: *Science* 283.5398 (1999), S. 52–55. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.283.5398.52.
- [448] T. BROWN, H. LEMAY, B. BURSTEN und C. ROBL. *Chemie*. München [u.a.]: Pearson Studium, 2007. ISBN: 978-3-8273-7191-1.
- [449] R. SAITO, M. FUJITA, G. DRESSELHAUS und M. DRESSELHAUS. „Electronic structure of chiral graphene tubules“. In: *Applied Physics Letters* 60.18 (1992), S. 2204–2206. ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.107080.
- [450] D. ROBERTSON, D. BRENNER und J. MINTMIRE. „Energetics of nanoscale graphitic tubules“. In: *Physical Review B* 45.21 (1992), S. 12592–12595. ISSN: 0163-1829. DOI: 10.1103/PhysRevB.45.12592.
- [451] C. WHITE, J. MINTMIRE, R. MOWREY, D. BRENNER, D. ROBERTSON, J. HARRISON und B. DUNLAP. „Predicting properties of fullerenes and their derivatives“. In: *Buckminsterfullerenes*. Hrsg. von W. BILLUPS und M. CIUFOLINI. New York: John Wiley & Sons, 1998, S. 125–184. ISBN: 978-0471188452.
- [452] A. KIS und A. ZETTL. „Nanomechanics of carbon nanotubes“. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 366.1870 (2008), S. 1591–1611. ISSN: 1364-503X. DOI: 10.1098/rsta.2007.2174.
- [453] P. WALLACE. „The Band Theory of Graphite“. In: *Physical Review* 71.9 (1947), S. 622–634. ISSN: 0031-899X. DOI: 10.1103/PhysRev.71.622.
- [454] M. LEMME, M. HOFMANN und J. KONG. „Carbon Nanotubes and Graphene for Data Processing“. In: *Nanoelectronics and information technology*. Hrsg. von R. WASER. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012, S. 453–476. ISBN: 978-3-527-40542-8.

- [455] N. HAMADA, S. SAWADA und A. OSHIYAMA. „New one-dimensional conductors: Graphitic microtubules“. In: *Physical Review Letters* 68.10 (1992), S. 1579–1581. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.68.1579.
- [456] S. REICH, J. MAULTZSCH, C. THOMSEN und P. ORDEJÓN. „Tight-binding description of graphene“. In: *Physical Review B* 66.3 (2002), S. 035412. ISSN: 0163-1829. DOI: 10.1103/PhysRevB.66.035412.
- [457] C. WHITE und J. MINTMIRE. „Fundamental properties of single-wall carbon nanotubes“. In: *Journal of Physical Chemistry B* 109.1 (2005), S. 52–65. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp047416+.
- [458] M. DRESSELHAUS und P. AVOURIS. „Introduction to Carbon Materials Research“. In: *Carbon Nanotubes*. Hrsg. von M. DRESSELHAUS, G. DRESSELHAUS und P. AVOURIS. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer, 2001, S. 287–328. ISBN: 978-3-540-39947-6. DOI: 10.1007/3-540-39947-X\_1.
- [459] J. MARULANDA. *Current Transport Modeling of Carbon Nanotubes*. VDM Verlag Dr. Müller, 2005. ISBN: 978-3639111088.
- [460] J. MINTMIRE und C. WHITE. „Electronic and structural properties of carbon nanotubes“. In: *Carbon* 33.7 (1995), S. 893–902. ISSN: 0008-6223. DOI: 10.1016/0008-6223(95)00018-9.
- [461] S. LYSHEVSKI. *Carbon Nanotechnology: Recent Developments in Chemistry, Physics, Materials Science and Device Applications*. Elsevier Science & Technology, 2004. ISBN: 978-0444518552.
- [462] R. SAITO, G. DRESSELHAUS und M. DRESSELHAUS. *Physical properties of carbon nanotubes*. London: Imperial College Press, 2001. ISBN: 978-1860942235.
- [463] C. WHITE, D. ROBERTSON und J. MINTMIRE. „All-valence tight-binding results for the band gaps of carbon nanotubes“. In: *Clusters and Nanostructured Materials*. Hrsg. von P. JENA und S. BEHERA. New York: Nova Science Publishers, 1996, S. 231–237. ISBN: 978-1560723783.
- [464] C. ZHOU, J. KONG und H. DAI. „Intrinsic electrical properties of individual single-walled carbon nanotubes with small band gaps“. In: *Physical Review Letters* 84.24 (2000), S. 5604–5607. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.84.5604.
- [465] M. OUYANG, J. HUANG, C. CHEUNG und C. LIEBER. „Energy gaps in „metallic“ single-walled carbon nanotubes“. In: *Science* 292.5517 (2001), S. 702–705. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1058853.
- [466] J. FISCHER, H. DAI, A. THESS, R. LEE, N. HANJANI, D. DEHAAS und R. SMALLEY. „Metallic resistivity in crystalline ropes of single-wall carbon nanotubes“. In: *Physical Review B* 55.8 (1997), S. 4921–4924. ISSN: 0163-1829. DOI: 10.1103/PhysRevB.55.R4921.
- [467] C. L. KANE und E. J. MELE. „Size, Shape, and Low Energy Electronic Structure of Carbon Nanotubes“. In: *Physical Review Letters* 78.10 (1997), S. 1932–1935. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.78.1932.
- [468] T. HERTEL und G. MOOS. „Electron-phonon interaction in single-wall carbon nanotubes: A time-domain study“. In: *Physical Review Letters* 84.21 (2000), S. 5002–5005. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.84.5002.
- [469] Z. YAO, C. KANE und C. DEKKER. „High-field electrical transport in single-wall carbon nanotubes“. In: *Physical Review Letters* 84.13 (2000), S. 2941–2944. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.84.2941.
- [470] J. PARK, S. ROSENBLATT, Y. YAISH, V. SAZONOVA, H. ÜSTÜNEL, S. BRAIG, T. ARIAS, P. BROUWER und P. McEUEEN. „Electron- Phonon Scattering in Metallic Single-Walled Carbon Nanotubes“. In: *Nano Letters* 4.3 (2004), S. 517–520. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl035258c.
- [471] L. BERGMANN und C. SCHAEFER. *Elektrizität und Magnetismus*. Berlin: De Gruyter, 1987. ISBN: 3-11-010261-7.
- [472] H. J. LEISI. *Elektromagnetismus und Wärme*. Basel: Birkhäuser, 1998. ISBN: 3-7643-5977-3.
- [473] B. WEI, R. VAJTAI und P. AJAYAN. „Reliability and current carrying capacity of carbon nanotubes“. In: *Applied Physics Letters* 79.8 (2003), S. 1172–1174. ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.1396632.
- [474] C. WÜRSTLE. „Quantisierter akustoelektrischer Strom durch Kohlenstoffnanoröhren“. Diplomarbeit. Universität Augsburg, 2006.



- [475] M. ANANTRAM und T. GOVINDAN. „Conductance of carbon nanotubes with disorder: A numerical study“. In: *Physical Review B* 58.8 (1998), S. 4882–4887. ISSN: 0163-1829. DOI: 10.1103/PhysRevB.58.4882.
- [476] T. ANDO und T. NAKANISHI. „Impurity scattering in carbon nanotubes-Absence of back scattering“. In: *Journal of the Physical Society of Japan* 67.5 (1998), S. 1704–1713. ISSN: 0031-9015. DOI: 10.1143/JPSJ.67.1704.
- [477] C.-H. KIANG, M. ENDO, P. AJAYAN, G. DRESSELHAUS und M. DRESSELHAUS. „Size effects in carbon nanotubes“. In: *Physical Review Letters* 81.9 (1998), S. 1869. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.81.1869.
- [478] H. STAHL, J. APPENZELLER, R. MARTEL, P. AVOURIS und B. LENGELER. „Intertube coupling in ropes of single-wall carbon nanotubes“. In: *Physical Review Letters* 85.24 (2000), S. 5186–5189. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.85.5186.
- [479] L. FORRÓ und C. SCHÖNBERGER. „Physical Properties of Multi-wall Nanotubes“. In: *Carbon Nanotubes: Synthesis, Structure, Properties, and Applications*. Hrsg. von M. DRESSELHAUS, G. DRESSELHAUS und P. AVOURIS. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer, 2001, S. 329–391. ISBN: 978-3540410867.
- [480] J. APPENZELLER, E. JOSELEVICH und W. HÖNLEIN. „Carbon Nanotubes for Data Processing“. In: *Nano-electronics and information technology*. Hrsg. von R. WASER. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005, S. 475–499. ISBN: 978-3527405428.
- [481] R. MARTEL, T. SCHMIDT, H. SHEA, T. HERTEL und P. AVOURIS. „Single-and multi-wall carbon nanotube field-effect transistors“. In: *Applied Physics Letters* 73.17 (1998), S. 2447–2449. ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.122477.
- [482] B. YAKOBSON, C. BRABEC und J. BERNHOLC. „Nanomechanics of carbon tubes: Instabilities beyond linear response“. In: *Physical Review Letters* 76.14 (1996), S. 2511–2514. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.76.2511.
- [483] B. YAKOBSON und R. SMALLEY. „Fullerene nanotubes:  $C_{1,000,000}$  and beyond“. In: *American Scientist* 85 (1997), S. 324–337. ISSN: 1545-2786.
- [484] M. FALVO, G. CLARY, R. TAYLOR II, V. CHI, F. BROOKS JR, S. WASHBURN und R. SUPERFINE. „Bending and Buckling of carbon nanotubes under large strain“. In: *Nature* 389 (1997), S. 582–584. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/39282.
- [485] J. SALVETAT, J. BONARD, N. THOMSON, A. KULIK, L. FORRÓ, W. BENOIT und L. ZUPPIROLI. „Mechanical properties of carbon nanotubes“. In: *Applied Physics A: Materials Science & Processing* 69.3 (1999), S. 255–260. ISSN: 0947-8396. DOI: 10.1007/s003390050999.
- [486] J. HAN. „Structures and Properties of Carbon Nanotubes“. In: *Carbon Nanotubes: Science and Applications*. Hrsg. von M. MEYYAPPAN. Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: CRC Press, 2004, S. 1–24. ISBN: 978-0849321115.
- [487] S. BELLUCCI. „Carbon nanotubes: physics and applications“. In: *Physica Status Solidi (c)* 2.1 (2005), S. 34–47. ISSN: 1610-1634. DOI: 10.1002/pssc.200460105.
- [488] M. MEO und M. ROSSI. „Prediction of Young’s modulus of single wall carbon nanotubes by molecular-mechanics based finite element modelling“. In: *Composites Science and Technology* 66.11 (2006), S. 1597–1605. ISSN: 0266-3538. DOI: 10.1016/j.compscitech.2005.11.015.
- [489] A. GARG, J. HAN und S. SINNOTT. „Interactions of carbon-nanotubule proximal probe tips with diamond and graphene“. In: *Physical Review Letters* 81.11 (1998), S. 2260–2263. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.81.2260.
- [490] A. KRISHNAN, E. DUJARDIN, T. EBBESEN, P. YIANILOS und M. TREACY. „Young’s modulus of single-walled nanotubes“. In: *Physical Review B* 58.20 (1998), S. 14013–14019. ISSN: 0163-1829. DOI: 10.1103/PhysRevB.58.14013.
- [491] M.-F. YU, O. LOURIE, M. DYER, K. MOLONI, T. KELLY und R. RUOFF. „Strength and breaking mechanism of multiwalled carbon nanotubes under tensile load“. In: *Science* 287.5453 (2000), S. 637–640. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.287.5453.637.

- [492] M. TREACY, T. EBBESEN und J. GIBSON. „Exceptionally high Young’s modulus observed for individual carbon nanotubes“. In: *Nature* 381 (1996), S. 678–680. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/381678a0.
- [493] C. CORNWELL und L. WILLE. „Elastic properties of single-walled carbon nanotubes in compression“. In: *Solid State Communications* 101.8 (1997), S. 555–558. ISSN: 0038-1098. DOI: 10.1016/S0038-1098(96)00742-9.
- [494] E. WONG, P. SHEEHAN und C. LIEBER. „Nanobeam mechanics: elasticity, strength, and toughness of nanorods and nanotubes“. In: *Science* 277.5334 (1997), S. 1971–1975. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.277.5334.1971.
- [495] VDI Technologieanalyse, Kohlenstoff-Nanoröhren: Potenziale einer neuen Materialklasse für Deutschland. 01/2009. URL: [http://www.vdi.de/fileadmin/vdi\\_de/redakteur/dps\\_bilder/TZ/2009/CNT\\_Technologieanalyse\\_Band\\_79.pdf](http://www.vdi.de/fileadmin/vdi_de/redakteur/dps_bilder/TZ/2009/CNT_Technologieanalyse_Band_79.pdf) (besucht am 04.02.2014).
- [496] D. TASIS, N. TAGMATARCHIS, A. BIANCO und M. PRATO. „Chemistry of carbon nanotubes“. In: *Chemical Reviews* 106.3 (2006), S. 1105–1136. ISSN: 0009-2665. DOI: 10.1021/cr050569o.
- [497] S. NIYOGI, M. HAMON, H. HU, B. ZHAO, P. BHOWMIK, R. SEN, M. ITKIS und R. HADDON. „Chemistry of single-walled carbon nanotubes“. In: *Accounts of chemical Research* 35.12 (2002), S. 1105–1113. ISSN: 0001-4842. DOI: 10.1021/ar010155r.
- [498] K. BALASUBRAMANIAN und M. BURGHARD. „Funktionalisierte Kohlenstoff-Nanoröhren: Nanozylinder mit hohem Anwendungspotential“. In: *Chemie in unserer Zeit* 39.1 (2005), S. 16–25. ISSN: 1521-3781. DOI: 10.1002/ciuz.200400337.
- [499] S. BANERJEE, T. HEMRAJ-BENNY und S. WONG. „Covalent Surface Chemistry of Single-Walled Carbon Nanotubes“. In: *Advanced Materials* 17.1 (2005), S. 17–29. ISSN: 1521-4095. DOI: 10.1002/adma.200401340.
- [500] J. BAHR und J. TOUR. „Covalent chemistry of single-wall carbon nanotubes“. In: *Journal of Materials Chemistry* 12.7 (2002), S. 1952–1958. ISSN: 0959-9428. DOI: 10.1039/b201013p.
- [501] J. ZHAO, H. PARK, J. HAN und J. LU. „Electronic properties of carbon nanotubes with covalent sidewall functionalization“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 108.14 (2004), S. 4227–4230. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp036814u.
- [502] S. WANG, R. WANG, P. SELLIN und Q. ZHANG. „DNA biosensors based on self-assembled carbon nanotubes“. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 325.4 (2004), S. 1433–1437. ISSN: 0006-291X. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.10.188.
- [503] K. BALASUBRAMANIAN und M. BURGHARD. „Biosensors based on carbon nanotubes“. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 385.3 (2006), S. 452–468. ISSN: 1618-2642. DOI: 10.1007/s00216-006-0314-8.
- [504] W. YANG, P. THORDARSON, J. GOODING, S. RINGER und F. BRAET. „Carbon nanotubes for biological and biomedical applications“. In: *Nanotechnology* 18.41 (2007), S. 412001. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/18/41/412001.
- [505] A. BIANCO, K. KOSTARELOS, C. PARTIDOS und M. PRATO. „Biomedical applications of functionalised carbon nanotubes“. In: *Chemical Communications* 5 (2005), S. 571–577. ISSN: 1359-7345. DOI: 10.1039/b410943k.
- [506] N. KAM und H. DAI. „Carbon nanotubes as intracellular protein transporters: generality and biological functionality“. In: *Journal of the American Chemical Society* 127.16 (2005), S. 6021–6026. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja050062v.
- [507] Y. LIU, D. WU, W. ZHANG, X. JIANG, C. HE, T. CHUNG, S. GOH und K. LEONG. „Polyethylenimine-Grafted Multiwalled Carbon Nanotubes for Secure Noncovalent Immobilization and Efficient Delivery of DNA“. In: *Angewandte Chemie* 117.30 (2005), S. 4860–4863. ISSN: 1521-3757. DOI: 10.1002/ange.200500042.
- [508] S. IJIMA. „Helical microtubules of graphitic carbon“. In: *Nature* 354.6348 (1991), S. 56–58. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/354056a0.
- [509] T. EBBESEN und P. AJAYAN. „Large-scale synthesis of carbon nanotubes“. In: *Nature* 358 (1992), S. 220–222. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/358220a0.



- [510] A. THESS, R. LEE, P. NIKOLAEV, H. DAI, P. PETIT, J. ROBERT, C. XU, Y. LEE, S. KIM, A. RINZLER, D. COLBERT, G. SCUSERIA, D. TOMÁNEK, J. FISCHER und R. SMALLEY. „Crystalline ropes of metallic carbon nanotubes“. In: *Science* 273.5274 (1996), S. 483–487. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.273.5274.483.
- [511] A. PURETZKY, H. SCHITTENHELM, X. FAN, M. LANCE, L. ALLARD JR und D. GEOHEGAN. „Investigations of single-wall carbon nanotube growth by time-restricted laser vaporization“. In: *Physical Review B* 65.24 (2002), S. 245425. ISSN: 0163-1829. DOI: 10.1103/PhysRevB.65.245425.
- [512] M. ENDO, K. TAKEUCHI, S. IGARASHI, K. KOBORI, M. SHIRAISHI und H. KROTO. „The production and structure of pyrolytic carbon nanotubes (PCNTs)“. In: *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 54.12 (1993), S. 1841–1848. ISSN: 0022-3697. DOI: 10.1016/0022-3697(93)90297-5.
- [513] H. CHENG, F. LI, G. SU, H. PAN, L. HE, X. SUN und M. DRESSELHAUS. „Large-scale and low-cost synthesis of single-walled carbon nanotubes by the catalytic pyrolysis of hydrocarbons“. In: *Applied Physics Letters* 72.25 (1998), S. 3282–3284. ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.121624.
- [514] A. CASSELL, J. RAYMAKERS, J. KONG und H. DAI. „Large scale CVD synthesis of single-walled carbon nanotubes“. In: *Journal of Physical Chemistry B* 103.31 (1999), S. 6484–6492. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp990957s.
- [515] A. YIN, M. TZOLOV, D. CARDIMONA und J. XU. „Template-growth of highly ordered carbon nanotube arrays on silicon“. In: *IEEE Transactions on Nanotechnology* 5.5 (2006), S. 564–567. ISSN: 1536-125X. DOI: 10.1109/TNANO.2006.880433.
- [516] A. POPP, O. YILMAZOGLU, O. KALDIRIM, J. SCHNEIDER und D. PAVLIDIS. „A self-supporting monolith of highly aligned carbon nanotubes as device structure for sensor applications“. In: *Chemical Communications* 22 (2009), S. 3205–3207. ISSN: 1359-7345. DOI: 10.1039/b900854c.
- [517] O. YILMAZOGLU, A. POPP, D. PAVLIDIS, J. SCHNEIDER, D. GARTH, F. SCHÜTTLER und G. BATTENBERG. „Vertically aligned multiwalled carbon nanotubes for pressure, tactile and vibration sensing“. In: *Nanotechnology* 23.8 (2012), S. 085501. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/23/8/085501.
- [518] H. DAI. „Nanotube Growth and Characterization“. In: *Carbon Nanotubes*. Hrsg. von M. DRESSELHAUS, G. DRESSELHAUS und P. AVOURIS. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer, 2001, S. 29–53. ISBN: 978-3540410867.
- [519] D. BETHUNE, C. KLANG, M. DE VRIES, G. GORMAN, R. SAVOY, J. VAZQUEZ und R. BEYERS. „Cobalt-catalysed growth of carbon nanotubes with single-atomic-layer walls“. In: *Nature* 363.6430 (1993), S. 605–607. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/363605a0.
- [520] S. IJIMA und T. ICHIHASHI. „Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter“. In: *Nature* 363.6430 (1993), S. 603–605. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/363603a0.
- [521] Y. SAITO, T. YOSHIKAWA, M. OKUDA, N. FUJIMOTO, K. SUMIYAMA, K. SUZUKI, A. KASUYA und Y. NISHINA. „Carbon nanocapsules encaging metals and carbides“. In: *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 54.12 (1993), S. 1849–1860. ISSN: 0022-3697. DOI: 10.1016/0022-3697(93)90298-6.
- [522] Y. SAITO, M. OKUDA, N. FUJIMOTO, T. YOSHIKAWA, M. TOMITA und T. HAYASHI. „Single-wall carbon nanotubes growing radially from Ni fine particles formed by arc evaporation“. In: *Japanese Journal of Applied Physics* 33 (1994), S. 526–529. ISSN: 1347-4065. DOI: 10.1143/JJAP.33.L526.
- [523] J. HUTCHISON, N. KISELEV, E. KRINICHNAYA, A. KRESTININ, R. LOUTFY, A. MORAWSKY, V. MURADYAN, E. OBRAZTSOVA, J. SLOAN, S. TEREKHOV und D. ZAKHAROV. „Double-walled carbon nanotubes fabricated by a hydrogen arc discharge method“. In: *Carbon* 39.5 (2001), S. 761–770. ISSN: 0008-6223. DOI: 10.1016/S0008-6223(00)00187-1.
- [524] T. GUO, P. NIKOLAEV, A. RINZLER, D. TOMÁNEK, D. COLBERT und R. SMALLEY. „Self-assembly of tubular fullerenes“. In: *The Journal of Physical Chemistry* 99.27 (1995), S. 10694–10697. ISSN: 0022-3654. DOI: 10.1021/j100027a002.
- [525] T. GUO, P. NIKOLAEV, A. THESS, D. COLBERT und R. SMALLEY. „Catalytic growth of single-walled nanotubes by laser vaporization“. In: *Chemical Physics Letters* 243.1-2 (1995), S. 49–54. ISSN: 0009-2614. DOI: 10.1016/0009-2614(95)00825-0.

- [526] P. AJAYAN, T. EBBESEN, T. ICHIHASHI, S. IJIMA, K. TANIGAKI und H. HIURA. „Opening carbon nanotubes with oxygen and implications for filling“. In: *Nature* 362 (1993), S. 522–525. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/362522a0.
- [527] S. TSANG, P. HARRIS und M. GREEN. „Thinning and opening of carbon nanotubes by oxidation using carbon dioxide“. In: *Nature* 362 (1993), S. 520–522. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/362520a0.
- [528] T. EBBESEN, P. AJAYAN und K. TANIGAKI. „Purification of nanotubes“. In: *Nature* 367.6463 (1994), S. 519–520. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/367519a0.
- [529] S. BANDOW, A. RAO, K. WILLIAMS, A. THESS, R. SMALLEY und P. EKLUND. „Purification of single-wall carbon nanotubes by microfiltration“. In: *Journal of Physical Chemistry B* 101.44 (1997), S. 8839–8842. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp972026r.
- [530] J. BONARD, T. STORA, J. SALVETAT, F. MAIER, T. STÖCKLI, C. DUSCHL, L. FORRÓ, W. DE HEER und A. CHÂTELAINE. „Purification and size-selection of carbon nanotubes“. In: *Advanced Materials* 9.10 (1997), S. 827–831. ISSN: 0935-9648. DOI: 10.1002/adma.19970091014.
- [531] K. TOHJI, T. GOTO, H. TAKAHASHI, Y. SHINODA, N. SHIMIZU, B. JEYADEVAN, I. MATSUOKA, Y. SAITO, A. KASUYA, T. OHSUNA, K. HIRAGA und Y. NISHINA. „Purifying single-walled nanotubes“. In: *Nature* 383.6602 (1996), S. 679. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/383679a0.
- [532] K. TOHJI, H. TAKAHASHI, Y. SHINODA, N. SHIMIZU, B. JEYADEVAN, I. MATSUOKA, Y. SAITO, A. KASUYA, S. ITO und Y. NISHINA. „Purification procedure for single-walled nanotubes“. In: *Journal of Physical Chemistry B* 101.11 (1997), S. 1974–1978. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp962888c.
- [533] F. LI, H. CHENG, Y. XING, P. TAN und G. SU. „Purification of single-walled carbon nanotubes synthesized by the catalytic decomposition of hydrocarbons“. In: *Carbon* 38.14 (2000), S. 2041–2045. ISSN: 0008-6223. DOI: 10.1016/S0008-6223(00)00061-0.
- [534] J. KONG, H. SOH, A. CASSELL, C. QUATE und H. DAI. „Synthesis of individual single-walled carbon nanotubes on patterned silicon wafers“. In: *Nature* 395.6705 (1998), S. 878–881. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/27632.
- [535] A. OBERLIN, T. ENDO und T. KOYAMA. „Filamentous growth of carbon through benzene decomposition“. In: *Journal of Crystal Growth* 32.3 (1976), S. 335–349. ISSN: 0022-0248. DOI: 10.1016/0022-0248(76)90115-9.
- [536] M. DRESSELHAUS, G. DRESSELHAUS, K. SUGIHARA, I. SPAIN und H. GOLDBERG. *Graphite Fibers and Filaments*. Springer Series in Materials Science Vol. 5. Berlin, New-York: Springer, 1988. ISBN: 978-3-642-83379-3.
- [537] M. ENDO. „Grow carbon fibers in the vapor phase“. In: *Chemtech* 18.9 (1988), S. 568–576. ISSN: 0974-4290.
- [538] A. FONSECA, K. HERNADI, P. PIEDIGROSSO, J. COLOMER, K. MUKHOPADHYAY, R. DOOME, S. LAZARESCU, L. BIRO, P. LAMBIN, P. THIRY, D. BERNAERTS und J. NAGY. „Synthesis of single-and multi-wall carbon nanotubes over supported catalysts“. In: *Applied Physics A: Materials Science & Processing* 67.1 (1998), S. 11–22. ISSN: 0947-8396. DOI: 10.1007/s003390050732.
- [539] V. VINCIGUERRA, F. BUONOCORE, G. PANZERA und L. OCCHIPINTI. „Growth mechanisms in chemical vapour deposited carbon nanotubes“. In: *Nanotechnology* 14.6 (2003), S. 655–660. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/14/6/317.
- [540] H. DAI, A. RINZLER, P. NIKOLAEV, A. THESS, D. COLBERT und R. SMALLEY. „Single-wall nanotubes produced by metal-catalyzed disproportionation of carbon monoxide“. In: *Chemical Physics Letters* 260.3-4 (1996), S. 471–475. ISSN: 0009-2614. DOI: 10.1016/0009-2614(96)00862-7.
- [541] A. THAIB, G. MARTIN, P. PINHEIRO, M. SCHOULER und P. GADELLE. „Formation of carbon nanotubes from the carbon monoxide disproportionation reaction over  $Co/Al_2O_3$  and  $Co/SiO_2$  catalysts“. In: *Catalysis Letters* 63.3 (1999), S. 135–141. ISSN: 1572-879X. DOI: 10.1023/A:1019041710296.
- [542] J. HAFNER, M. BRONIKOWSKI, B. AZAMIAN, P. NIKOLAEV, A. RINZLER, D. COLBERT, K. SMITH und R. SMALLEY. „Catalytic Growth of Single Wall Carbon Nanotubes from Metal Particles“. In: *Chemical Physics Letters* 296.1-2 (1998), S. 195–202. ISSN: 0009-2614. DOI: 10.1016/S0009-2614(98)01024-0.

- [543] A. TRIPOŁSKII, N. LEMESH, V. KHAVRUS' und P. STRIZHAK. „Morphology of carbon nanotubes, obtained by decomposition of ethylene on nickel nanoparticles at various rates of flow and concentration of  $C_2H_4$ “. In: *Theoretical and Experimental Chemistry* 44.4 (2008), S. 240–244. ISSN: 1573-935X. DOI: 10.1007/s11237-008-9034-9.
- [544] H. SOH, C. QUATE, A. MORPURGO, C. MARCUS, J. KONG und H. DAI. „Integrated nanotube circuits: Controlled growth and ohmic contacting of single-walled carbon nanotubes“. In: *Applied Physics Letters* 75.5 (1999), S. 627–629. ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.124462.
- [545] J. GORE und A. SANE. „Flame Synthesis of Carbon Nanotubes“. In: *Carbon Nanotubes - Synthesis, Characterization, Applications*. Hrsg. von S. YELLAMPALLI. InTech, 2011, S. 81–107. ISBN: 978-953-307-497-9. DOI: 10.5772/978.
- [546] K. HATA, D. FUTABA, K. MIZUNO, T. NAMAI, M. YUMURA und S. IIJIMA. „Water-assisted highly efficient synthesis of impurity-free single-walled carbon nanotubes“. In: *Science* 306.5700 (2004), S. 1362–1364. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1104962.
- [547] R. JOSHI, J. SCHNEIDER, O. YILMAZOGLU und D. PAVLIDIS. „Patterned growth of ultra long carbon nanotubes. Properties and systematic investigation into their growth process“. In: *Journal of Materials Chemistry* 20.9 (2010), S. 1717–1721. ISSN: 0959-9428. DOI: 10.1039/b919579c.
- [548] R. JOSHI, J. ENGSTLER, L. HOUBEN, M. BAR SADAN, A. WEIDENKAFF, P. MANDALIEV, A. ISSANIN und J. SCHNEIDER. „Catalyst Composition, Morphology and Reaction Pathway in the Growth of “Super-Long” Carbon Nanotubes“. In: *ChemCatChem* 2.9 (2010), S. 1069–1073. ISSN: 1867-3899. DOI: 10.1002/cctc.201000037.
- [549] R. FURNEAUX, W. RIGBY und A. DAVIDSON. „The formation of controlled-porosity membranes from anodically oxidized aluminium“. In: *Nature* 337.6203 (1989), S. 147–149. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/337147a0.
- [550] H. MASUDA und K. FUKUDA. „Ordered metal nanohole arrays made by a two-step replication of honeycomb structures of anodic alumina“. In: *Science* 268.5216 (1995), S. 1466–1468. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.268.5216.1466.
- [551] A. BIANCO und M. PRATO. „Can carbon nanotubes be considered useful tools for biological applications?“ In: *Advanced Materials* 15.20 (2003), S. 1765–1768. ISSN: 0935-9648. DOI: 10.1002/adma.200301646.
- [552] N. KAM, Z. LIU und H. DAI. „Carbon nanotubes as intracellular transporters for proteins and DNA: an investigation of the uptake mechanism and pathway“. In: *Angewandte Chemie* 118.4 (2006), S. 591–595. ISSN: 1521-3757. DOI: 10.1002/ange.200503389.
- [553] Q. LU, J. MOORE, G. HUANG, A. MOUNT, A. RAO, L. LARCOM und P. KE. „RNA polymer translocation with single-walled carbon nanotubes“. In: *Nano Letters* 4.12 (2004), S. 2473–2477. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl048326j.
- [554] Z. LIU, M. WINTERS, M. HOLODNIY und H. DAI. „siRNA Delivery into Human T Cells and Primary Cells with Carbon-Nanotube Transporters“. In: *Angewandte Chemie* 119.12 (2007), S. 2069–2073. ISSN: 1521-3757. DOI: 10.1002/ange.200604295.
- [555] M. PRATO, K. KOSTARELOS und A. BIANCO. „Functionalized carbon nanotubes in drug design and discovery“. In: *Accounts of Chemical Research* 41.1 (2007), S. 60–68. ISSN: 0001-4842. DOI: 10.1021/ar700089b.
- [556] C. KLUMPP, K. KOSTARELOS, M. PRATO und A. BIANCO. „Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics“. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1758.3 (2006), S. 404–412. ISSN: 0005-2736. DOI: 10.1016/j.bbamem.2005.10.008.
- [557] C. LAM, J. JAMES, R. MCCLUSKEY, S. AREPALLI und R. HUNTER. „A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks“. In: *CRC Critical Reviews in Toxicology* 36.3 (2006), S. 189–217. ISSN: 1040-8444. DOI: 10.1080/10408440600570233.
- [558] J. CARRERO-SANCHEZ, A. ELIAS, R. MANCILLA, G. ARRELLIN, H. TERRONES, J. LACLETTE und M. TERRONES. „Biocompatibility and toxicological studies of carbon nanotubes doped with nitrogen“. In: *Nano Letters* 6.8 (2006), S. 1609–1616. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl060548p.

- [559] G. OBERDÖRSTER, E. OBERDÖRSTER und J. OBERDÖRSTER. „Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles“. In: *Environmental Health Perspectives* 113.7 (2005), S. 823–839. ISSN: 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.7339.
- [560] C. LAM, J. JAMES, R. MCCLUSKEY und R. HUNTER. „Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation“. In: *Toxicological Sciences* 77.1 (2004), S. 126–134. ISSN: 1096-6080. DOI: 10.1093/toxsci/kfg243.
- [561] D. WARHEIT, B. LAURENCE, K. REED, D. ROACH, G. REYNOLDS und T. WEBB. „Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats“. In: *Toxicological Sciences* 77.1 (2004), S. 117–125. ISSN: 1096-6080. DOI: 10.1093/toxsci/kfg228.
- [562] K. INOUE, R. YANAGISAWA, E. KOIKE, M. NISHIKAWA und H. TAKANO. „Repeated pulmonary exposure to single-walled carbon nanotubes exacerbates allergic inflammation of the airway: Possible role of oxidative stress“. In: *Free Radical Biology and Medicine* 48.7 (2010), S. 924–934. ISSN: 0891-5849. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.013.
- [563] A. SHVEDOVA, V. CASTRANOVA, E. KISIN, D. SCHWEGLER-BERRY, A. MURRAY, V. GANDELSMAN, A. MAYNARD und P. BARON. „Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells“. In: *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 66.20 (2003), S. 1909–1926. ISSN: 1528-7394. DOI: 10.1080/713853956.
- [564] Y. SATO, A. YOKOYAMA, K. SHIBATA, Y. AKIMOTO, S. OGINO, Y. NODASAKA, T. KOHGO, K. TAMURA, T. AKASAKA, M. UO, K. MOTOMIYA, B. JEYADEVAN, M. ISHIGURO, R. HATAKEYAMA, F. WATARI und K. TOHJI. „Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 in vitro and subcutaneous tissue of rats in vivo“. In: *Molecular BioSystems* 1.2 (2005), S. 176–182. ISSN: 1742-206X. DOI: 10.1039/b502429c.
- [565] H. DUMORTIER, S. LACOTTE, G. PASTORIN, R. MAREGA, W. WU, D. BONIFAZI, J. BRIAND, M. PRATO, S. MULLER und A. BIANCO. „Functionalized carbon nanotubes are non-cytotoxic and preserve the functionality of primary immune cells“. In: *Nano Letters* 6.7 (2006), S. 1522–1528. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl061160x.
- [566] C. SAYES, F. LIANG, J. HUDSON, J. MENDEZ, W. GUO, J. BEACH, V. MOORE, C. DOYLE, J. WEST, W. BILLUPS, K. AUSMAN und V. COLVIN. „Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro“. In: *Toxicology Letters* 161.2 (2006), S. 135–142. ISSN: 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.08.011.
- [567] X. CHEN, U. TAM, J. CZLAPINSKI, G. LEE, D. RABUKA, A. ZETTL und C. BERTOZZI. „Interfacing carbon nanotubes with living cells“. In: *Journal of the American Chemical Society* 128.19 (2006), S. 6292–6293. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja060276s.
- [568] J. GUO, X. ZHANG, Q. LI und W. LI. „Biodistribution of functionalized multiwall carbon nanotubes in mice“. In: *Nuclear medicine and biology* 34.5 (2007), S. 579–583. ISSN: 0969-8051. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2007.03.003.
- [569] A. HELLAND, P. WICK, A. KOEHLER, K. SCHMID und C. SOM. „Reviewing the environmental and human health knowledge base of carbon nanotubes“. In: *Environ. Health Perspect.* 115.8 (2007), S. 1125–1131. ISSN: 0091-6765. DOI: 10.1289/ehp.9652.
- [570] K. DONALDSON und C. TRAN. „An introduction to the short-term toxicology of respirable industrial fibres“. In: *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 553.1-2 (2004), S. 5–9. ISSN: 0027-5107. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.011.
- [571] A. SHVEDOVA, E. KISIN, R. MERCER, A. MURRAY, V. JOHNSON, A. POTAPOVICH, Y. TYURINA, O. GORELIK, S. AREPALLI, D. SCHWEGLER-BERRY u. a. „Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice“. In: *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 289.5 (2005), S. L698. ISSN: 1040-0605. DOI: 10.1152/ajplung.00084.2005.
- [572] J. MULLER, F. HUAUX, N. MOREAU, P. MISSON, J. HEILIER, M. DELOS, M. ARRAS, A. FONSECA, J. NAGY und D. LISON. „Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes“. In: *Toxicology and Applied Pharmacology* 207.3 (2005), S. 221–231. ISSN: 0041-008X. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.008.



- [573] K. DONALDSON, R. AITKEN, L. TRAN, V. STONE, R. DUFFIN, G. FORREST und A. ALEXANDER. „Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety“. In: *Toxicological Sciences* 92.1 (2006), S. 5–22. ISSN: 1096-6080. DOI: 10.1093/toxsci/kfj130.
- [574] C. POLAND, R. DUFFIN, I. KINLOCH, A. MAYNARD, W. WALLACE, A. SEATON, V. STONE, S. BROWN, W. MACNEE und K. DONALDSON. „Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study“. In: *Nature Nanotechnology* 3.7 (2008), S. 423–428. ISSN: 1748-3387. DOI: 10.1038/nnano.2008.111.
- [575] D. PANTAROTTO, J. BRIAND, M. PRATO und A. BIANCO. „Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes“. In: *Chemical Communications* 1 (2003), S. 16–17. ISSN: 13597345. DOI: 10.1039/b311254c.
- [576] D. PANTAROTTO, R. SINGH, D. MCCARTHY, M. ERHARDT, J. BRIAND, M. PRATO, K. KOSTARELOS und A. BIANCO. „Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery“. In: *Angewandte Chemie* 116.39 (2004), S. 5354–5358. ISSN: 1521-3757. DOI: 10.1002/ange.200460437.
- [577] N. MONTEIRO-RIVIERE, R. NEMANICH, A. INMAN, Y. WANG und J. RIVIERE. „Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes“. In: *Toxicology Letters* 155.3 (2005), S. 377–384. ISSN: 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.11.004.
- [578] A. MAGREZ, S. KASAS, V. SALICIO, N. PASQUIER, J. SEO, M. CELIO, S. CATSICAS, B. SCHWALLER und L. FORRÓ. „Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials“. In: *Nano Letters* 6.6 (2006), S. 1121–1125. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl060162e.
- [579] K. KOSTARELOS, L. LACERDA, G. PASTORIN, W. WU, S. WIECKOWSKI, J. LUANGSIVILAY, S. GODEFROY, D. PANTAROTTO, J. BRIAND, S. MULLER, M. PRATO und A. BIANCO. „Cellular uptake of functionalized carbon nanotubes is independent of functional group and cell type“. In: *Nature nanotechnology* 2.2 (2007), S. 108–113. ISSN: 1748-3387. DOI: 10.1038/nnano.2006.209.
- [580] M. EVANS und M. COOKE. „Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids“. In: *Bioessays* 26.5 (2004), S. 533–542. ISSN: 1521-1878. DOI: 10.1002/bies.20027.
- [581] D. CUI, F. TIAN, C. OZKAN, M. WANG und H. GAO. „Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells“. In: *Toxicology Letters* 155.1 (2005), S. 73–85. ISSN: 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.08.015.
- [582] M. BOTTINI, S. BRUCKNER, K. NIKA, N. BOTTINI, S. BELLUCCI, A. MAGRINI, A. BERGAMASCHI und T. MUSTELIN. „Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis“. In: *Toxicology Letters* 160.2 (2006), S. 121–126. ISSN: 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.06.020.
- [583] C. SHARMA, S. SARKAR, A. PERIYAKARUPPAN, J. BARR, K. WISE, R. THOMAS, B. WILSON und G. RAMESH. „Single-walled carbon nanotubes induces oxidative stress in rat lung epithelial cells“. In: *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 7.7 (2007), S. 2466–2472. ISSN: 1533-4880. DOI: 10.1166/jnn.2007.431.
- [584] S. MANNA, S. SARKAR, J. BARR, K. WISE, E. BARRERA, O. JEJELOWO, A. RICE-FICHT und G. RAMESH. „Single-walled carbon nanotube induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor- $\kappa$ B in human keratinocytes“. In: *Nano Letters* 5.9 (2005), S. 1676–1684. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl0507966.
- [585] K. PULSKAMP, S. DIABATE und H. KRUG. „Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants“. In: *Toxicology Letters* 168.1 (2007), S. 58–74. ISSN: 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.11.001.
- [586] L. DING, J. STILWELL, T. ZHANG, O. ELBOUDWAREJ, H. JIANG, J. SELEGUE, P. COOKE, J. GRAY und F. CHEN. „Molecular characterization of the cytotoxic mechanism of multiwall carbon nanotubes and nano-onions on human skin fibroblast“. In: *Nano Letters* 5.12 (2005), S. 2448–2464. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl051748o.
- [587] S. SMART, A. CASSADY, G. LU und D. MARTIN. „The biocompatibility of carbon nanotubes“. In: *Carbon* 44.6 (2006), S. 1034–1047. ISSN: 0008-6223. DOI: 10.1016/j.carbon.2005.10.011.
- [588] H. CUI, S. VASHIST, K. AL-RUBEAN, J. LUONG und F. SHEU. „Interfacing carbon nanotubes with living mammalian cells and cytotoxicity issues“. In: *Chemical Research in Toxicology* 23.7 (2010), S. 1131–1147. ISSN: 0893-228X. DOI: 10.1021/tx100050h.

- [589] M. GHEITH, V. SINANI, J. WICKSTED, R. MATTS und N. KOTOV. „Single-Walled Carbon Nanotube Polyelectrolyte Multilayers and Freestanding Films as a Biocompatible Platform for Neuroprosthetic Implants“. In: *Advanced Materials* 17.22 (2005), S. 2663–2670. ISSN: 1521-4095. DOI: 10.1002/adma.200500366.
- [590] V. LOVAT, D. PANTAROTTO, L. LAGOSTENA, B. CACCIARI, M. GRANDOLFO, M. RIGHI, G. SPALLUTO, M. PRATO und L. BALLERINI. „Carbon nanotube substrates boost neuronal electrical signaling“. In: *Nano Letters* 5.6 (2005), S. 1107–1110. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl050637m.
- [591] A. MAZZATENTA, M. GIUGLIANO, S. CAMPIDELLI, L. GAMBazzi, L. BUSINARO, H. MARKRAM, M. PRATO und L. BALLERINI. „Interfacing neurons with carbon nanotubes: electrical signal transfer and synaptic stimulation in cultured brain circuits“. In: *Journal of Neuroscience* 27.26 (2007), S. 6931–6936. ISSN: 0270-6474. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1051-07.2007.
- [592] G. CELLOT, E. CILIA, S. CIPOLLONE, V. RANCIC, A. SUCAPANE, S. GIORDANI, L. GAMBazzi, H. MARKRAM, M. GRANDOLFO, D. SCAINI, G. F. L. CASALIS, M. PRATO, M. GIUGLIANO und L. BALLERINI. „Carbon nanotubes might improve neuronal performance by favouring electrical shortcuts“. In: *Nature Nanotechnology* 4.2 (2008), S. 126–133. ISSN: 1748-3387. DOI: 10.1038/nnano.2008.374.
- [593] I. FIRKOWSKA. „Carbon Nanotube Substrates for Tissue Engineering Applications - Analysis of surface nanotopography cellular adhesion, and elasticity.“ Diss. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2009.
- [594] H. HU, Y. NI, S. MANDAL, V. MONTANA, B. ZHAO, R. HADDON und V. PARPURA. „Polyethyleneimine functionalized single-walled carbon nanotubes as a substrate for neuronal growth.“ In: *The journal of physical chemistry. B* 109.10 (2005), S. 4285–4289. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp0441137.
- [595] Y. NI, H. HU, E. MALARKEY, B. ZHAO, V. MONTANA, R. HADDON und V. PARPURA. „Chemically functionalized water soluble single-walled carbon nanotubes modulate neurite outgrowth“. In: *Journal of nanoscience and nanotechnology* 5.10 (2005), S. 1707–1712. ISSN: 1533-4880. DOI: 10.1166/jnn.2005.189.
- [596] A. SHOVAL, C. ADAMS, M. DAVID-PUR, M. SHEIN, Y. HANEIN und E. SERNAGOR. „Carbon nanotube electrodes for effective interfacing with retinal tissue“. In: *Frontiers in Neuroengineering* 2.4 (2009), S. 1–8. ISSN: 1662-6443. DOI: 10.3389/neuro.16.004.2009.
- [597] C. VOGEL und J. STEGEMANN. „Carbon nanotubes in neural interfacing applications“. In: *Journal of Neural Engineering* 8.1 (2011), S. 011001. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/8/1/011001.
- [598] M. HU, J. CHEN, Z.-Y. LI, L. AU, G. HARTLAND, X. LI, M. MARQUEZ und Y. XIA. „Gold nanostructures: engineering their plasmonic properties for biomedical applications“. In: *Chemical Society Reviews* 35.11 (2006), S. 1084–1094. ISSN: 0306-0012. DOI: 10.1039/b517615h.
- [599] S. BAEK und R. FEARING. „Reducing contact resistance using compliant nickel nanowire arrays“. In: *IEEE Transactions on Components and Packaging Technologies* 31.4 (2008), S. 859–868. ISSN: 1521-3331. DOI: 10.1109/TCAPT.2008.2004576.
- [600] E. YUNUS, S. SPEARING und J. McBRIDE. „The Relationship Between Contact Resistance and Contact Force on Au-Coated Carbon Nanotube Surfaces Under Low Force Conditions“. In: *IEEE Transactions on Components and Packaging Technologies* 32.3 (2009), S. 650–657. ISSN: 1521-3331. DOI: 10.1109/TCAPT.2009.2014964.
- [601] R. KUISL und S. GUTTOWSKI. *Nanorasenverbindungen als Element der Mikro-Nano-Integration - Realisierung - mechanische Charakterisierung - elektrische Modellierung - NanoLawn, FKZ16SV3542*. BMBF Schlussbericht. Berlin, 2008. URL: <http://opac.tib.uni-hannover.de/DB=1/SET=1/TTL=1/CMD?ACT=SRCHA&IKT=1016&SRT=YOP&TRM=16SV3542>.
- [602] S. QUEDNAU, F. GREINER, H. SCHLAACK, M. RAUBER, R. NEUMANN und W. ENSINGER. „Integration von Nanodrahtarrays in Mikrosysteme für die Gasflusssensorik - Integration and Application of Nanowire Arrays in Microsystems for Gasflow Sensors“. In: *2nd GMM-Workshop Mikro-Nano-Integration*. VDE VERLAG GMBH. 2010, S. 159–164. ISBN: 978-3-8007-3216-6.
- [603] Y. XIA, L. SONG und C. ZHU. „Turn-on and near-infrared fluorescent sensing for 2, 4, 6-trinitrotoluene based on hybrid (gold nanorod)-(quantum dots) assembly“. In: *Analytical Chemistry* 83.4 (2011), S. 1401–1407. ISSN: 0003-2700. DOI: 10.1021/ac1028825.



- [604] O. VARNAVSKI, M. MOHAMED, M. EL-SAYED und T. GOODSON. „Relative enhancement of ultrafast emission in gold nanorods“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 107.14 (2003), S. 3101–3104. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp0341265.
- [605] A. MOHAMMADI, V. SANDOGHDAR und M. AGIO. „Gold nanorods and nanospheroids for enhancing spontaneous emission“. In: *New Journal of Physics* 10.10 (2008), S. 105015. ISSN: 1367-2630. DOI: 10.1088/1367-2630/10/10/105015.
- [606] H. FISCHER, H. HOFMANN und J. SPINDLER. *Werkstoffe in der Elektrotechnik*. Carl Hanser Verlag, 2003. ISBN: 978-3-446-22082-8.
- [607] J. LIU, J. DUAN, M. TOIMIL-MOLARES, S. KARIM, T. CORNELIUS, D. DOBREV, H. YAO, Y. SUN, M. HOU, D. MO, Z. WANG und R. NEUMANN. „Electrochemical fabrication of single-crystalline and polycrystalline Au nanowires: the influence of deposition parameters“. In: *Nanotechnology* 17.8 (2006), S. 1922. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/17/8/020.
- [608] S. KARIM, M. TOIMIL-MOLARES, F. MAURER, G. MIEHE, W. ENSINGER, J. LIU, T. CORNELIUS und R. NEUMANN. „Synthesis of gold nanowires with controlled crystallographic characteristics“. In: *Applied Physics A* 84.4 (2006), S. 403–407. ISSN: 0947-8396. DOI: 10.1007/s00339-006-3645-6.
- [609] S. CHEREVKO und C.-H. CHUNG. „Gold nanowire array electrode for non-enzymatic voltammetric and amperometric glucose detection“. In: *Sensors and Actuators B: Chemical* 142.1 (2009), S. 216–223. ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016/j.snb.2009.07.023.
- [610] W. KIM, S. CARR und M. WYBOURNE. „Direct contact buckling of electrochemically grown gold nanowires“. In: *Applied Physics Letters* 87.17 (2005), S. 173112–173112. ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.2117618.
- [611] B. WANG, S. YIN, G. WANG, A. BULDUM und J. ZHAO. „Novel structures and properties of gold nanowires“. In: *Physical Review Letters* 86.10 (2001), S. 2046–2049. ISSN: 0031-9007. DOI: 10.1103/PhysRevLett.86.2046.
- [612] X. LU, M. YAVUZ, H.-Y. TUAN, B. KORGEL und Y. XIA. „Ultrathin gold nanowires can be obtained by reducing polymeric strands of oleylamine- AuCl complexes formed via aurophilic interaction“. In: *Journal of the American Chemical Society* 130.28 (2008), S. 8900–8901. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja803343m.
- [613] C. DURKAN und M. WELLAND. „Size effects in the electrical resistivity of polycrystalline nanowires“. In: *Physical Review B* 61.20 (2000), S. 14215. ISSN: 0163-1829. DOI: 10.1103/PhysRevB.61.14215.
- [614] N. ASHCROFT und D. MERMIN. *Festkörperphysik*. München: Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2012. ISBN: 978-3-486-71301-5.
- [615] C. KITTEL und S. HUNKLINGER. *Einführung in die Festkörperphysik*. ger. München [u.a.]: Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2006. ISBN: 3-486-57723-9, 978-3-486-57723-5.
- [616] H. KEUL. „Rodlike Gold-Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Biofunctionlization“. Diss. RWTH Aachen, 2010.
- [617] M. EL-SAYED. „Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes“. In: *Accounts of Chemical Research* 34.4 (2001), S. 257–264. ISSN: 0001-4842. DOI: 10.1021/ar960016n.
- [618] S. EUSTIS und M. EL-SAYED. „Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes“. In: *Chemical Society Reviews* 35.3 (2006), S. 209–217. ISSN: 0306-0012. DOI: 10.1039/b514191e.
- [619] G. DARBHA, U. RAI, A. SINGH und P. RAY. „Gold-Nanorod-Based Sensing of Sequence Specific HIV-1 Virus DNA by Using Hyper-Rayleigh Scattering Spectroscopy“. In: *Chemistry-A European Journal* 14.13 (2008), S. 3896–3903. ISSN: 0947-6539. DOI: 10.1002/chem.200701850.
- [620] A. GOBIN, M. LEE, N. HALAS, W. JAMES, R. DREZEK und J. L. WEST. „Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy“. In: *Nano Letters* 7.7 (2007), S. 1929–1934. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl070610y.

- [621] P. JAIN, X. HUANG, I. EL-SAYED und M. EL-SAYED. „Noble metals on the nanoscale: optical and photo-thermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine“. In: *Accounts of Chemical Research* 41.12 (2008), S. 1578–1586. ISSN: 0001-4842. DOI: 10.1021/ar7002804.
- [622] K. PARK. „Synthesis, Characterization, and Self-Assembly of Size Tunable Gold Nanorods“. Diss. Georgia Institute of Technology, 2006.
- [623] B. WU, A. HEIDELBERG und J. BOLAND. „Mechanical properties of ultrahigh-strength gold nanowires“. In: *Nature Materials* 4.7 (2005), S. 525–529. ISSN: 1476-1122. DOI: 10.1038/nmat1403.
- [624] R. DOU und B. DERBY. „The strength of gold nanowire forests“. In: *Scripta Materialia* 59.2 (2008), S. 151–154. ISSN: 1359-6462. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2008.02.046.
- [625] K. GALL, J. DIAO und M. DUNN. „The strength of gold nanowires“. In: *Nano Letters* 4.12 (2004), S. 2431–2436. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl048456s.
- [626] L. BAUER, N. BIRENBAUM und G. MEYER. „Biological applications of high aspect ratio nanoparticles“. In: *Journal of Materials Chemistry* 14.4 (2004), S. 517–526. ISSN: 0959-9428. DOI: 10.1039/b312655b.
- [627] F. KIM, J. SONG und P. YANG. „Photochemical synthesis of gold nanorods“. In: *Journal of the American Chemical Society* 124.48 (2002), S. 14316–14317. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja028110o.
- [628] P. SUDEEP, S. S. JOSEPH und K. THOMAS. „Selective detection of cysteine and glutathione using gold nanorods“. In: *Journal of the American Chemical Society* 127.18 (2005), S. 6516–6517. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja051145e.
- [629] S. CHANG, C.-W. SHIH, C.-D. CHEN, W.-C. LAI und C. WANG. „The shape transition of gold nanorods“. In: *Langmuir* 15.3 (1999), S. 701–709. ISSN: 0743-7463. DOI: 10.1021/la980929l.
- [630] Y.-Y. YU, S.-S. CHANG, C.-L. LEE und C. WANG. „Gold nanorods: electrochemical synthesis and optical properties“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 101.34 (1997), S. 6661–6664. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp971656q.
- [631] Z. WANG, M. MOHAMED, S. LINK und M. EL-SAYED. „Crystallographic facets and shapes of gold nanorods of different aspect ratios“. In: *Surface Science* 440.1-2 (1999), S. L809–L814. ISSN: 0039-6028. DOI: 10.1016/S0039-6028(99)00865-1.
- [632] B. NIKOBAKHT, Z. WANG und M. EL-SAYED. „Self-assembly of gold nanorods“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 104.36 (2000), S. 8635–8640. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp001287p.
- [633] J. SONG, F. KIM, D. KIM und P. YANG. „Crystal overgrowth on gold nanorods: tuning the shape, facet, aspect ratio, and composition of the nanorods“. In: *Chemistry-A European Journal* 11.3 (2005), S. 910–916. ISSN: 0947-6539. DOI: 10.1002/chem.200400805.
- [634] B. BUSBEE, S. OBARE und C. MURPHY. „An Improved Synthesis of High-Aspect-Ratio Gold Nanorods“. In: *Advanced Materials* 15.5 (2003), S. 414–416. ISSN: 0935-9648. DOI: 10.1002/adma.200390095.
- [635] B. NIKOBAKHT und M. EL-SAYED. „Preparation and growth mechanism of gold nanorods (NRs) using seed-mediated growth method“. In: *Chemistry of Materials* 15.10 (2003), S. 1957–1962. ISSN: 0897-4756. DOI: 10.1021/cm020732l.
- [636] L. GOU und C. MURPHY. „Fine-tuning the shape of gold nanorods“. In: *Chemistry of Materials* 17.14 (2005), S. 3668–3672. ISSN: 0897-4756. DOI: 10.1021/cm050525w.
- [637] J. LIU, J. DUGGAN, J. MORGAN und C. ROBERTS. „Seed-mediated growth and manipulation of Au nanorods via size-controlled synthesis of Au seeds“. In: *Journal of Nanoparticle Research* 14.12 (2012), S. 1–12. ISSN: 1388-0764. DOI: 10.1007/s11051-012-1289-3.
- [638] C. A. FOSS C.A. JR., G. HORNYAK, J. STOCKERT und C. MARTIN. „Optical properties of composite membranes containing arrays of nanoscopic gold cylinders“. In: *The Journal of Physical Chemistry* 96.19 (1992), S. 7497–7499. ISSN: 0022-3654. DOI: 10.1021/j100198a004.
- [639] G. CAO. *Nanostructures & nanomaterials: synthesis, properties & applications*. World Scientific Publishing Company, 2004. ISBN: 978-1-86094-480-2.
- [640] H. SHANG und G. CAO. „Template-based synthesis of nanorod or nanowire arrays“. In: *Springer Handbook of Nanotechnology*. Hrsg. von B. BHUSHAN. Springer, 2010, S. 169–186. ISBN: 978-3-642-02524-2. DOI: 10.1007/978-3-642-02525-9.

- [641] A. HAI, D. KAMBER, G. MALKINSON, H. EREZ, N. MAZURSKI, J. SHAPPIR und M. SPIRA. „Changing gears from chemical adhesion of cells to flat substrata toward engulfment of micro-protrusions by active mechanisms“. In: *Journal of Neural Engineering* 6.6 (2009), S. 066009–20. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/6/6/066009.
- [642] A. HAI, A. DORMANN, J. SHAPPIR, S. YITZCHAIK, C. BARTIC, G. BORGHES, J. LANGEDIJK und M. SPIRA. „Spine-shaped gold protrusions improve the adherence and electrical coupling of neurons with the surface of micro-electronic devices“. In: *Journal of The Royal Society Interface* 6.41 (2009), S. 1153–1165. ISSN: 1742-5689. DOI: 10.1098/rsif.2009.0087.
- [643] A. HAI, J. SHAPPIR und M. SPIRA. „Long-Term, Multisite, Parallel, In-Cell Recording and Stimulation by an Array of Extracellular Microelectrodes“. In: *Journal of Neurophysiology* 104.1 (2010), S. 559–568. ISSN: 0022-3077. DOI: 10.1152/jn.00265.2010.
- [644] R. TONUCCI, B. JUSTUS, A. CAMPILLO und C. FORD. „Nanochannel Array Glass“. In: *Science* 258 (5083 1992), S. 783–787. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.258.5083.783.
- [645] G. POSSIN. „A method for forming very small diameter wires“. In: *Review of Scientific Instruments* 41.5 (1970), S. 772–774. ISSN: 0034-6748. DOI: 10.1063/1.1684640.
- [646] C.-G. WU und T. BEIN. „Conducting polyaniline filaments in a mesoporous channel host“. In: *Science* 264 (5166 1994), S. 1757–1759. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.264.5166.1757.
- [647] S. FAN, M. CHAPLINE, N. FRANKLIN, T. TOMBLER, A. CASSELL und H. DAI. „Self-oriented regular arrays of carbon nanotubes and their field emission properties“. In: *Science* 283.5401 (1999), S. 512–514. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.283.5401.512.
- [648] P. ENZEL, J. ZOLLER und T. BEIN. „Intrazeolite assembly and pyrolysis of polyacrylonitrile“. In: *Journal of the Chemical Society* 8 (1992), S. 633–635. ISSN: 0022-4936. DOI: 10.1039/c39920000633.
- [649] C. SCHÖNENBERGER, B. VAN DER ZANDE, L. FOKKINK, M. HENNY, C. SCHMID, M. KRÜGER, A. BACHTOLD, R. HUBER, H. BIRK und U. STAUFER. „Template synthesis of nanowires in porous polycarbonate membranes: electrochemistry and morphology“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 101.28 (1997), S. 5497–5505. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp963938g.
- [650] C. RIEDEL und R. SPOHR. „Statistical properties of etched nuclear tracks: I. Analytical Theory and Computer Simulation“. In: *Radiation Effects* 42.1-2 (1979), S. 69–75. ISSN: 0033-7579. DOI: 10.1080/10420157908201738.
- [651] C. RIEDEL und R. SPOHR. „Statistical properties of etched nuclear tracks II. Experiment and filter design“. In: *Radiation Effects* 46.1-2 (1980), S. 23–29. ISSN: 0033-7579. DOI: 10.1080/00337578008209148.
- [652] M. TOIMIL-MOLARES. „Characterization and properties of micro-and nanowires of controlled size, composition, and geometry fabricated by electrodeposition and ion-track technology“. In: *Beilstein Journal of Nanotechnology* 3.1 (2012), S. 860–883. ISSN: 2190-4286. DOI: 10.3762/bjnano.3.97.
- [653] J. HULTEEN und C. MARTIN. „A general template-based method for the preparation of nanomaterials“. In: *Journal of Materials Chemistry* 7.7 (1997), S. 1075–1087. ISSN: 0959-9428. DOI: 10.1039/a700027h.
- [654] V. MENON und C. MARTIN. „Fabrication and evaluation of nanoelectrode ensembles“. In: *Analytical Chemistry* 67.13 (1995), S. 1920–1928. ISSN: 0003-2700.
- [655] C. MARTIN. „Membrane-based synthesis of nanomaterials“. In: *Chemistry of Materials* 8.8 (1996), S. 1739–1746. ISSN: 0897-4756. DOI: 10.1021/cm960166s.
- [656] K. JIRAGE, J. HULTEEN und C. MARTIN. „Nanotubule-based molecular-filtration membranes“. In: *Science* 278.5338 (1997), S. 655–658. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.278.5338.655.
- [657] R. PENNER und C. MARTIN. „Preparation and electrochemical characterization of ultramicroelectrode ensembles“. In: *Analytical Chemistry* 59.21 (1987), S. 2625–2630. ISSN: 0003-2700. DOI: 10.1021/ac00148a020.
- [658] H.-W. WANG, C.-F. SHIEH, H.-Y. CHEN, W.-C. SHIU, B. RUSSO und G. CAO. „Standing [111] gold nanotube to nanorod arrays via template growth“. In: *Nanotechnology* 17.10 (2006), S. 2689–2694. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/17/10/041.

- [659] Y. LU, M. YANG, F. QU, G. SHEN und R. YU. „Enzyme-functionalized gold nanowires for the fabrication of biosensors“. In: *Bioelectrochemistry* 71.2 (2007), S. 211–216. ISSN: 1567-5394. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2007.05.003.
- [660] S. CHAKARVARTI und J. VETTER. „Template synthesis - a membrane based technology for generation of nano-/micro materials: a review“. In: *Radiation Measurements* 29.2 (1998), S. 149–159. ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/S1350-4487(98)00009-2.
- [661] M. WIRTZ und C. MARTIN. „Template-Fabricated Gold Nanowires and Nanotubes“. In: *Advanced Materials* 15.5 (2003), S. 455–458. ISSN: 0935-9648. DOI: 10.1002/adma.200390106.
- [662] J. LODERMEYER. „Elektrochemische Abscheidung von Metallen und Legierungen aus nichtwässrigen Systemen und Aktivierung von passivierten Metalloberflächen zur Abscheidung nanoporöser Schichten aus wässrigen Lösungen“. Diss. Universität Regensburg, 2006.
- [663] E. HOGGE und M. KRAICHMAN. „The Limiting Current on a Rotating Disc Electrode in Potassium Iodide-Potassium Triiodide Solutions“. In: *Journal of the American Chemical Society* 76.5 (1954), S. 1431–1433. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja01634a088.
- [664] B. SPEISER. „Elektroanalytische Methoden“. In: *Bioanalytische und biochemische Labormethoden*. Hrsg. von K. GECKELER und H. ECKSTEIN. Heidelberg: Springer, 1998, S. 301–370. ISBN: 978-3540670209.
- [665] *Mikrogalvanik*. 2014. URL: [http://www.microchemicals.com/broschueren/galvanik\\_2014\\_de.pdf](http://www.microchemicals.com/broschueren/galvanik_2014_de.pdf) (besucht am 19.03.2014).
- [666] A. BOND, D. LUSCOMBE, K. OLDHAM und C. ZOSKI. „A comparison of the chronoamperometric response at inlaid and recessed disc microelectrodes“. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* 249.1-2 (1988), S. 1–14. ISSN: 0022-0728. DOI: 10.1016/0022-0728(88)80345-0.
- [667] A. BOND, K. OLDHAM und C. ZOSKI. „Theory of electrochemical processes at an inlaid disc microelectrode under steady-state conditions“. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* 245.1-2 (1988), S. 71–104. ISSN: 0022-0728. DOI: 10.1016/0022-0728(88)80060-3.
- [668] K. OLDHAM und C. ZOSKI. „Comparison of voltammetric steady states at hemispherical and disc microelectrodes“. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* 256.1 (1988), S. 11–19. ISSN: 0022-0728. DOI: 10.1016/0022-0728(88)85002-2.
- [669] M. SCHLESINGER und M. PAUNOVIC. *Modern Electroplating*. Hoboken, New Jersey, USA: John Wiley & sons, 2010. ISBN: 978-0470167786.
- [670] Y. KIM, C. LEE, K. AHN, Y. KIM und M. LEE. „Function-inspection scheme for an injured peripheral nerve using a polymer based microelectrode array“. In: *Sensors & Actuators: A. Physical* 139.1-2 (2007), S. 58–65. ISSN: 0924-4247. DOI: 10.1016/j.sna.2006.12.019.
- [671] S. SEMRAU und T. SCHMIDT. „Membrane heterogeneity-from lipid domains to curvature effects“. In: *Soft Matter* 5.17 (2009), S. 3174–3186. ISSN: 1744-683X. DOI: 10.1039/b901587f.
- [672] S. SEMRAU. „Membrane heterogeneity : from lipid domains to curvature effects“. Diss. Leiden University, 2009.
- [673] A. ALKILANY und C. MURPHY. „Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far?“ In: *Journal of Nanoparticle Research* 12.7 (2010), S. 2313–2333. ISSN: 1572-896X. DOI: 10.1007/s11051-010-9911-8.
- [674] A. OYELERE, P. CHEN, X. HUANG, I. EL-SAYED und M. EL-SAYED. „Peptide-conjugated gold nanorods for nuclear targeting“. In: *Bioconjugate Chemistry* 18.5 (2007), S. 1490–1497. ISSN: 1043-1802. DOI: 10.1021/bc070132i.
- [675] S. CONNER und S. SCHMID. „Regulated portals of entry into the cell“. In: *Nature* 422.6927 (2003), S. 37–44. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/nature01451.
- [676] B. CHITHRANI, A. GHAZANI und W. CHAN. „Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells“. In: *Nano Letters* 6.4 (2006), S. 662–668. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl052396o.



- [677] B. CHITHRANI und W. CHAN. „Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes“. In: *Nano Letters* 7.6 (2007), S. 1542–1550. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl070363y.
- [678] A. ALKILANY, P. NAGARIA, C. HEXEL, T. SHAW, C. MURPHY und M. WYATT. „Cellular uptake and cytotoxicity of gold nanorods: molecular origin of cytotoxicity and surface effects“. In: *Small* 5.6 (2009), S. 701–708. ISSN: 1613-6810. DOI: 10.1002/smll.200801546.
- [679] E. C. CHO, Y. LIU und Y. XIA. „A simple spectroscopic method for differentiating cellular uptakes of gold nanospheres and nanorods from their mixtures“. In: *Angewandte Chemie International Edition* 49.11 (2010), S. 1976–1980. ISSN: 1433-7851. DOI: 10.1002/anie.200906584.
- [680] A. K. SALEM, P. C. SEARSON und K. W. LEONG. „Multifunctional nanorods for gene delivery“. In: *Nature Materials* 2.10 (2003), S. 668–671. ISSN: 1476-1122. DOI: 10.1038/nmat974.
- [681] A. ALKILANY, L. THOMPSON, S. BOULOS, P. SISCO und C. MURPHY. „Gold nanorods: their potential for photothermal therapeutics and drug delivery, tempered by the complexity of their biological interactions“. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 64.2 (2012), S. 190–199. ISSN: 0169-409X. DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.005.
- [682] T. CEDERVALL, I. LYNCH, S. LINDMAN, T. BERGGÅRD, E. THULIN, H. NILSSON, K. A. DAWSON und S. LINSE. „Understanding the nanoparticle–protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104.7 (2007), S. 2050–2055. ISSN: 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.0608582104.
- [683] I. LYNCH und K. A. DAWSON. „Protein-nanoparticle interactions“. In: *Nano Today* 3.1 (2008), S. 40–47. ISSN: 1748-0132. DOI: 10.1016/S1748-0132(08)70014-8.
- [684] I. LYNCH, A. SALVATI und K. A. DAWSON. „Protein-nanoparticle interactions: what does the cell see?“ In: *Nature Nanotechnology* 4.9 (2009), S. 546–547. ISSN: 1748-3387. DOI: 10.1038/nnano.2009.248.
- [685] T. HUFF, M. HANSEN, Y. ZHAO, J.-X. CHENG und A. WEI. „Controlling the cellular uptake of gold nanorods“. In: *Langmuir* 23.4 (2007), S. 1596–1599. ISSN: 0743-7463. DOI: 10.1021/la062642r.
- [686] T. HAUCK, A. GHAZANI und W. CHAN. „Assessing the effect of surface chemistry on gold nanorod uptake, toxicity, and gene expression in mammalian cells“. In: *Small* 4.1 (2008), S. 153–159. ISSN: 1613-6810. DOI: 10.1002/smll.200700217.
- [687] H. TAKAHASHI, T. NIIDOME, T. KAWANO, S. YAMADA und Y. NIIDOME. „Surface modification of gold nanorods using layer-by-layer technique for cellular uptake“. In: *Journal of Nanoparticle Research* 10.1 (2008), S. 221–228. ISSN: 1388-0764. DOI: 10.1007/s11051-007-9227-5.
- [688] C. MIRKIN, R. LETSINGER, R. MUCIC und J. STORHOFF. „A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials“. In: *Nature* 382.6592 (1996), S. 607–609. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/382607a0.
- [689] E. CONNOR, J. MWAMUKA, A. GOLE, C. MURPHY und M. WYATT. „Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity“. In: *Small* 1.3 (2005), S. 325–327. ISSN: 1613-6810. DOI: 10.1002/smll.200400093.
- [690] C. MURPHY, A. GOLE, J. STONE, P. SISCO, A. ALKILANY, E. GOLDSMITH und S. BAXTER. „Gold nanoparticles in biology: beyond toxicity to cellular imaging“. In: *Accounts of Chemical Research* 41.12 (2008), S. 1721–1730. ISSN: 0001-4842. DOI: 10.1021/ar800035u.
- [691] N. LEWINSKI, V. COLVIN und R. DREZEK. „Cytotoxicity of nanoparticles“. In: *Small* 4.1 (2008), S. 26–49. ISSN: 1613-6810. DOI: 10.1002/smll.200700595.
- [692] D. PISSUWAN, S. VALENZUELA und M. CORTIE. „Prospects for gold nanorod particles in diagnostic and therapeutic applications“. In: *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 25.1 (2008), S. 93–112. ISSN: 0264-8725. DOI: 10.5661/bger-25-93.
- [693] H. TAKAHASHI, Y. NIIDOME, T. NIIDOME, K. KANEKO, H. KAWASAKI und S. YAMADA. „Modification of gold nanorods using phosphatidylcholine to reduce cytotoxicity“. In: *Langmuir* 22.1 (2006), S. 2–5. ISSN: 0743-7463. DOI: 10.1021/la0520029.

- [694] L. WANG, Y.-F. LI, L. ZHOU, Y. LIU, L. MENG, K. ZHANG, X. WU, L. ZHANG, B. LI und C. CHEN. „Characterization of gold nanorods in vivo by integrated analytical techniques: their uptake, retention, and chemical forms“. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 396.3 (2010), S. 1105–1114. ISSN: 1618-2642. DOI: 10.1007/s00216-009-3302-y.
- [695] T. NIIDOME, M. YAMAGATA, Y. OKAMOTO, Y. AKIYAMA, H. TAKAHASHI, T. KAWANO, Y. KATAYAMA und Y. NIIDOME. „PEG-modified gold nanorods with a stealth character for in vivo applications“. In: *Journal of Controlled Release* 114.3 (2006), S. 343–347. ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.06.017.
- [696] H. A. VIDELA. *Manual of biocorrosion*. CRC Press, 1996. ISBN: 978-0873717267.
- [697] R. SINGH und N. B. DAHOTRE. „Corrosion degradation and prevention by surface modification of biometallic materials“. In: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 18.5 (2007), S. 725–751. ISSN: 0957-4530. DOI: 10.1007/s10856-006-0016-y.
- [698] G. MANIVASAGAM, D. DHINASEKARAN und A. RAJAMANICKAM. „Biomedical Implants: Corrosion and its Prevention-A Review.“ In: *Recent Patents on Corrosion Science* 2.1 (2010), S. 40–54. ISSN: 1877-6108. DOI: 10.2174/1877610801002010040.
- [699] D. ARRIGAN. „Nanoelectrodes, nanoelectrode arrays and their applications“. In: *The Analyst* 129.12 (2004), S. 1157–1165. ISSN: 0003-2654. DOI: 10.1039/b415395m.
- [700] A. TANIMURA, A. KOVALENKO und F. HIRATA. „Molecular theory of an electrochemical double layer in a nanoporous carbon supercapacitor“. In: *Chemical Physics Letters* 378.5 (2003), S. 638–646. ISSN: 0009-2614. DOI: 10.1016/S0009-2614(03)01336-8.
- [701] P. FORRER, F. SCHLOTTIG, H. SIEGENTHALER und M. TEXTOR. „Electrochemical preparation and surface properties of gold nanowire arrays formed by the template technique“. In: *Journal of Applied Electrochemistry* 30.5 (2000), S. 533–541. ISSN: 0021-891X. DOI: 10.1023/A:1003941129560.
- [702] V. ANANDAN, Y. RAO und G. ZHANG. „Nanopillar array structures for enhancing biosensing performance“. In: *International Journal of Nanomedicine* 1.1 (2006), S. 73–79. ISSN: 1176-9114. DOI: 10.2147/nano.2006.1.1.73.
- [703] W. MORF und N. DE ROOIJ. „Performance of amperometric sensors based on multiple microelectrode arrays“. In: *Sensors and Actuators B: Chemical* 44.1-3 (1997), S. 538–541. ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016/S0925-4005(97)00159-7.
- [704] P. UGO, L. MORETTO und F. VEZZÀ. „Ionomer-Coated Electrodes and Nanoelectrode Ensembles as Electrochemical Environmental Sensors: Recent Advances and Prospects“. In: *ChemPhysChem* 3.11 (2002), S. 917–925. ISSN: 1439-4235. DOI: 10.1002/1439-7641(20021115)3:11%3C917::AID-CPHC917%3E3.0.CO;2-U.
- [705] C. BANKS, T. DAVIES, G. WILDGOOSE und R. COMPTON. „Electrocatalysis at graphite and carbon nanotube modified electrodes: edge-plane sites and tube ends are the reactive sites“. In: *Chemical Communications* 7 (2005), S. 829–841. ISSN: 1359-7345. DOI: 10.1039/b413177k.
- [706] C. ZOSKI, N. YANG, P. HE, L. BERDONDINI und M. KOUDILKA-HEP. „Addressable nanoelectrode membrane arrays: Fabrication and steady-state behavior“. In: *Analytical Chemistry* 79.4 (2007), S. 1474–1484. ISSN: 0003-2700. DOI: 10.1021/ac0619534.
- [707] T. YING, K. YANG, S. YIACOUMI und C. TSOURIS. „Electrosorption of ions from aqueous solutions by nanostructured carbon aerogel“. In: *Journal of Colloid and Interface Science* 250.1 (2002), S. 18–27. ISSN: 0021-9797. DOI: 10.1006/jcis.2002.8314.
- [708] B. SCHARIFKER. „Diffusion to ensembles of microelectrodes“. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* 240.1-2 (1988), S. 61–76. ISSN: 0022-0728. DOI: 10.1016/0022-0728(88)80313-9.
- [709] Y. LIN, W. YANTASEE und J. WANG. „Carbon nanotubes (CNTs) for the development of electrochemical biosensors“. In: *Frontiers in Bioscience* 10.1-3 (2005), S. 492–505. ISSN: 1093-9946. DOI: 10.2741/1545.
- [710] H. BOO, S. PARK, B. KU, Y. KIM, J. PARK, H. KIM und T. CHUNG. „Ionic strength-controlled virtual area of mesoporous platinum electrode“. In: *Journal of the American Chemical Society* 126.14 (2004), S. 4524–4525. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja0398316.



- [711] K. YANG, S. YIACOUMI und C. TSOURIS. „Electrical Double Layer Formation“. In: *Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*. Hrsg. von J. SCHWARZ und I. CONTESCU. Marcel Dekker, 2004, S. 1001–1014. ISBN: 978-0-8247-5055-8. DOI: 10.1081/E-ENN120009064.
- [712] C. HOU, C. LIANG, S. YIACOUMI, S. DAI und C. TSOURIS. „Electrosorption capacitance of nanostructured carbon-based materials“. In: *Journal of Colloid and Interface Science* 302.1 (2006), S. 54–61. ISSN: 0021-9797. DOI: 10.1016/j.jcis.2006.06.009.
- [713] C. HOU. „Electrical double layer formation in nanoporous carbon materials“. Diss. Georgia Institute of Technology, 2008.
- [714] H. SHI. „Activated carbons and double layer capacitance“. In: *Electrochimica Acta* 41.10 (1996), S. 1633–1639. ISSN: 0013-4686. DOI: 10.1016/0013-4686(95)00416-5.
- [715] J. CHMIOŁA, G. YUSHIN, R. DASH, E. HOFFMAN, J. FISCHER, M. BARSOU und Y. GOGOTSI. „Double-layer capacitance of carbide derived carbons in sulfuric acid“. In: *Electrochemical and Solid-State Letters* 8.7 (2005), A357–A360. ISSN: 1099-0062. DOI: 10.1149/1.1921134.
- [716] M. ENDO, T. MAEDA, T. TAKEDA, Y. KIM, K. KOSHIBA, H. HARA und M. DRESSELHAUS. „Capacitance and pore-size distribution in aqueous and nonaqueous electrolytes using various activated carbon electrodes“. In: *Journal of the Electrochemical Society* 148.8 (2001), A910–A914. ISSN: 0013-4651. DOI: 10.1149/1.1382589.
- [717] J. HOLT, H. PARK, Y. WANG, M. STADERMANN, A. ARTYUKHIN, C. GRIGOROPOULOS, A. NOY und O. BAKAJIN. „Fast mass transport through sub-2-nanometer carbon nanotubes“. In: *Science* 312.5776 (2006), S. 1034–1037. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1126298.
- [718] J. BAE, J. HAN und T. CHUNG. „Electrochemistry at nanoporous interfaces: new opportunity for electrocatalysis“. In: *Physical Chemistry Chemical Physics* 14.2 (2012), S. 448–463. ISSN: 1463-9076. DOI: 10.1039/c1cp22927c.
- [719] H. ZHANG, G. CAO und Y. YANG. „Electrochemical properties of ultra-long, aligned, carbon nanotube array electrode in organic electrolyte“. In: *Journal of Power Sources* 172.1 (2007), S. 476–480. ISSN: 0378-7753. DOI: 10.1016/j.jpowsour.2007.07.060.
- [720] Y. JIANG, Q. ZHOU und L. LIN. „Planar MEMS supercapacitor using carbon nanotube forests“. In: *Proceedings of the 22nd International Conference of the IEEE on Micro Electro Mechanical Systems*. IEEE, 2009, S. 587–590. ISBN: 978-1424429776. DOI: 10.1109/MEMSYS.2009.4805450.
- [721] A. IZADI-NAJAFABADI, D. FUTABA, S. IJIMA und K. HATA. „Ion diffusion and electrochemical capacitance in aligned and packed single-walled carbon nanotubes“. In: *Journal of the American Chemical Society* 132.51 (2010), S. 18017–18019. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja108766y.
- [722] S. BAUERDICK, C. BURKHARDT, D. KERN und W. NISCH. „Substrate-integrated microelectrodes with improved charge transfer capacity by 3-dimensional micro-fabrication“. In: *Biomedical Microdevices* 5.2 (2003), S. 93–99. ISSN: 1572-8781. DOI: 10.1023/A:1024526626016.
- [723] R. KÖTZ und M. CARLEN. „Principles and applications of electrochemical capacitors“. In: *Electrochimica Acta* 45.15-16 (2000), S. 2483–2498. ISSN: 0013-4686. DOI: 10.1016/S0013-4686(00)00354-6.
- [724] R. DE LEVIE. „On porous electrodes in electrolyte solutions—IV“. In: *Electrochimica Acta* 9.9 (1964), S. 1231–1245. ISSN: 0013-4686. DOI: 10.1016/0013-4686(64)85015-5.
- [725] D. QU und H. SHI. „Studies of activated carbons used in double-layer capacitors“. In: *Journal of Power Sources* 74.1 (1998), S. 99–107. ISSN: 0378-7753. DOI: 10.1016/S0378-7753(98)00038-X.
- [726] I. PACHNIS, A. DEMOSTHENOUS und N. DONALDSON. „Realization of Constant Phase Element in Metallic Electrodes for Interference Reduction in Neural Recording Tripoles“. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Springer, 2009, S. 353–357. ISBN: 978-3642038884. DOI: 10.1007/978-3-642-03889-1\_95.
- [727] C. BRODIE, A. BAK und S. SAMPSON. „Some electrophysiological properties of cultured rat cerebral cortical neurons dissociated from fetuses at various gestational ages“. In: *International Journal of Developmental Neuroscience* 4.2 (1986), S. 135–141. ISSN: 0736-5748. DOI: 10.1016/0736-5748(86)90038-9.

- [728] Y. MUKAI, T. SHIINA und Y. JIMBO. „Continuous monitoring of developmental activity changes in cultured cortical networks“. In: *Electrical Engineering in Japan* 145.4 (2003), S. 28–37. ISSN: 0424-7760. DOI: 10.1002/eej.10216.
- [729] A. GRAMOWSKI, K. JUÈGELT, D. WEISS und G. GROSS. „Substance identification by quantitative characterization of oscillatory activity in murine spinal cord networks on microelectrode arrays“. In: *European Journal of Neuroscience* 19.10 (2004), S. 2815–2825. ISSN: 0953-816X. DOI: 10.1111/j.0953-816X.2004.03373.x.
- [730] S. POTTER und T. DEMARSE. „A new approach to neural cell culture for long-term studies“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 110.1-2 (2001), S. 17–24. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/S0165-0270(01)00412-5.
- [731] L. HOCHBERG, M. SERRUYA, G. FRIEHS, J. MUKAND, M. SALEH, A. CAPLAN, A. BRANNER, D. CHEN, R. PENN und J. DONOGHUE. „Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia“. In: *Nature* 442.7099 (2006), S. 164–171. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/nature04970.
- [732] B. SAKMANN und E. NEHER. „Patch clamp techniques for studying ionic channels in excitable membranes“. In: *Annual Review of Physiology* 46.1 (1984), S. 455–472. ISSN: 0066-4278. DOI: 10.1146/annurev.physiol.46.1.455.
- [733] G. EINEVOLL, K. PETTERSEN, A. DEVOR, I. ULBERT, E. HALGREN und A. DALE. „Laminar population analysis: estimating firing rates and evoked synaptic activity from multielectrode recordings in rat barrel cortex“. In: *Journal of Neurophysiology* 97.3 (2007), S. 2174–2190. ISSN: 0022-3077. DOI: 10.1152/jn.00845.2006.
- [734] L. XIAO, Q. CHEN, Q. LIU und P. WANG. „Microelectrode Array (MEA) as Cell-Based Biosensors“. In: *Cell-Based Biosensors - Principles and Applications*. Hrsg. von P. WANG und Q. LIU. Norwood: Artech House, 2010, S. 65–96. ISBN: 978-1596934399.
- [735] M. E. SPIRA und A. HAI. „Multi-electrode array technologies for neuroscience and cardiology“. In: *Nature Nanotechnology* 8.2 (2013), S. 83–94. ISSN: 1748-3387. DOI: 10.1038/nnano.2012.265.
- [736] C. THOMAS, P. SPRINGER, G. LOEB, Y. BERWALD-NETTER und L. OKUN. „A miniature microelectrode array to monitor the bioelectric activity of cultured cells“. In: *Experimental Cell Research* 74.1 (1972), S. 61–66. ISSN: 0014-4827.
- [737] G. GROSS, E. RIESKE, G. KREUTZBERG und A. MEYER. „A new fixed-array multi-microelectrode system designed for long-term monitoring of extracellular single unit neuronal activity in vitro“. In: *Neuroscience Letters* 6.2-3 (1977), S. 101–105. ISSN: 0304-3940. DOI: 10.1016/0304-3940(77)90003-9.
- [738] J. PINE. „Recording action potentials from cultured neurons with extracellular microcircuit electrodes“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 2.1 (1980), S. 19–31. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/0165-0270(80)90042-4.
- [739] S. POTTER. „Distributed processing in cultured neuronal networks“. In: *Advances in Neural Population Coding (Progress in Brain Research)*. Hrsg. von M. NICOLELEIS. Bd. 130. Citeseer, 2001, S. 49–62. ISBN: 978-0444501103.
- [740] R. NORMANN, P. CAMPBELL und K. JONES. „Micromachined, silicon based electrode arrays for electrical stimulation of or recording from cerebral cortex“. In: *Proceedings of the International Conference of the IEEE Micro Electro Mechanical Systems*. IEEE. 1991, S. 247–252. ISBN: 0879426411. DOI: 10.1109/MEMSYS.1991.114805.
- [741] C. NORDHAUSEN, P. ROUSCHE und R. NORMANN. „Optimizing recording capabilities of the Utah intracortical electrode array“. In: *Brain Research* 637.1-2 (1994), S. 27–36. ISSN: 0006-8993. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91213-0.
- [742] J. PANCRAZIO, J. WHELAN, D. BORKHOLDER, W. MA und D. STENGER. „Development and application of cell-based biosensors“. In: *Annals of Biomedical Engineering* 27.6 (1999), S. 697–711. ISSN: 0090-6964. DOI: 10.1114/1.225.
- [743] X. YAN, L. JEN und L. GAREY. „NADPH-diaphorase-positive neurons in primate cerebral cortex colocalize with GABA and calcium-binding proteins“. In: *Cerebral Cortex* 6.3 (1996), S. 524–529. ISSN: 1047-3211. DOI: 10.1093/cercor/6.3.524.

- [744] C. NICK, M. GOLDHAMMER, R. BESTEL, F. STEGER, A. DAUS und C. THIELEMANN. „DrCell - A Software Tool for the Analysis of Cell Signals recorded with Extracellular Microelectrodes“. In: *Signal Processing: An International Journal (SPIJ)* 7.2 (2013), S. 96–109. ISSN: 1985-2339.
- [745] H. KAMIOKA, E. MAEDA, Y. JIMBO, H. ROBINSON und A. KAWANA. „Spontaneous periodic synchronized bursting during formation of mature patterns of connections in cortical cultures\* 1“. In: *Neuroscience Letters* 206.2-3 (1996), S. 109–112. ISSN: 0304-3940. DOI: 10.1016/S0304-3940(96)12448-4.
- [746] D. WAGENAAR, J. PINE und S. POTTER. „An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures“. In: *BMC Neuroscience* 7.1 (2006), S. 11. ISSN: 1471-2202. DOI: 10.1186/1471-2202-7-11.
- [747] T. LINDL. *Zell- und Gewebekultur*. Springer Spektrum Akademischer Verlag, 2002. ISBN: 978-3827411945.
- [748] A. DYMOND. „Characteristics of the metal-tissue interface of stimulation electrodes“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-23.4 (1976), S. 274–280. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/2FTBME.1976.324585.
- [749] F. SESSLER, F. HSU, T. FELDER, J. ZHAI, R. LIN, S. WIELAND und A. KOSOBUD. „Effects of ethanol on rat somatosensory cortical neurons“. In: *Brain Research* 804.2 (1998), S. 266–274. ISSN: 0006-8993. DOI: 10.1016/S0006-8993(98)00680-5.
- [750] P. MASSOBRIO, G. MASSOBRIO und S. MARTINOIA. „Multi-program approach for simulating recorded extracellular signals generated by neurons coupled to microelectrode arrays“. In: *Neurocomputing* 70.13-15 (2007), S. 2467–2476. ISSN: 0925-2312. DOI: 10.1016/j.neucom.2006.09.008.
- [751] J. BASTIDAS, J. POLO, C. TORRES und E. CANO. „A study on the stability of AISI 316L stainless steel pitting corrosion through its transfer function“. In: *Corrosion Science* 43.2 (2001), S. 269–281. ISSN: 0010-938X. DOI: 10.1016/S0010-938X(00)00082-2.
- [752] S. KUFFLER, J. NICHOLLS und M. A. ROBERT. *From neuron to brain: a cellular approach to the function of the nervous system*. Sinauer Associates, 1976. ISBN: 978-0878934416.
- [753] M. GIUGLIANO, L. GAMBazzi, L. BALLERINI, M. PRATO und S. CAMPIDELLI. „Carbon nanotubes as electrical interfaces to neurons“. In: *Nanotechnology for Biology and Medicine*. Hrsg. von G. SILVA und V. PARPURA. Springer, 2012, S. 187–207. ISBN: 978-0-387-31296-5. DOI: 10.1007/978-0-387-31296-5\_9.
- [754] M. BOVE, G. MASSOBRIO, S. MARTINOIA und M. GRATTAROLA. „Realistic simulations of neurons by means of an ad hoc modified version of SPICE“. In: *Biological Cybernetics* 71.2 (1994), S. 137–145. ISSN: 0340-1200. DOI: 10.1007/BF00197316.
- [755] B. WOLFRUM. *Whole-Cell Patch Clamp Messung*. persönliche Kommunikation. Forschungszentrum Jülich. 2012.
- [756] L. JIANHUI, W. XIAOMING, H. PENGSHENG, R. TIANLING und L. LITIAN. „A 16-site neural recording probe array and its circuit model simulation“. In: *First International Conference on Neural Interface and Control*. IEEE. 2005, S. 68–71. ISBN: 0-7803-8902-61. DOI: 10.1109/ICNIC.2005.1499844.
- [757] H. YOON, D. DESHPANDE, V. RAMACHANDRAN und V. VARADAN. „Aligned nanowire growth using lithography-assisted bonding of a polycarbonate template for neural probe electrodes“. In: *Nanotechnology* 19.2 (2008), S. 025304. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/19/02/025304.
- [758] D. TRIPLETT, L. QUIMBY, B. SMITH, H. DARIMAR, S. ST. ANGELO, P. GONZALEZ, C. KEATING und K. FICHTHORN. „Assembly of Gold Nanowires by Sedimentation from Suspension: Experiments and Simulation“. In: *The Journal of Physical Chemistry C* 114.16 (2009), S. 7346–7355. ISSN: 1932-7447. DOI: 10.1021/jp909251v.
- [759] K. CHOI, J. BOURGOIN, S. AUVRAY, D. ESTEVE, G. DUESBERG, S. ROTH und M. BURGHARD. „Controlled deposition of carbon nanotubes on a patterned substrate“. In: *Surface Science* 462.1-3 (2000), S. 195–202. ISSN: 0039-6028. DOI: 10.1016/S0039-6028(00)00609-9.
- [760] S. RAO, L. HUANG, W. SETYAWAN und S. HONG. „Nanotube electronics: Large-scale assembly of carbon nanotubes“. In: *Nature* 425.6953 (2003), S. 36–37. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/425036a.

- [761] J. WANG und M. MUSAMEH. „Carbon nanotube/teflon composite electrochemical sensors and biosensors“. In: *Analytical Chemistry* 75.9 (2003), S. 2075–2079. ISSN: 0003-2700. DOI: 10.1021/ac030007+.
- [762] Y. CHAI, J. GONG, K. ZHANG, P. CHAN und M. YUEN. „Flexible transfer of aligned carbon nanotube films for integration at lower temperature“. In: *Nanotechnology* 18.35 (2007), S. 355709. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/18/35/355709.
- [763] G. GABRIEL, R. GÓMEZ-MARTÍNEZ und R. VILLA. „Single-walled carbon nanotubes deposited on surface electrodes to improve interface impedance“. In: *Physiological Measurement* 29.6 (2008), S. 203–212. ISSN: 0967-3334. DOI: 10.1088/0967-3334/29/6/S18.
- [764] G. GABRIEL, R. GÓMEZ, M. BONGARD, N. BENITO, E. FERNÁNDEZ und R. VILLA. „Easily made single-walled carbon nanotube surface microelectrodes for neuronal applications“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 24.7 (2009), S. 1942–1948. ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/j.bios.2008.09.036.
- [765] G. GABRIEL, R. GÓMEZ-MARTÍNEZ und R. VILLA. „Interface impedance improvement with carbon nanotubes“. In: *13th International Conference on Electrical Bioimpedance and the 8th Conference on Electrical Impedance Tomography*. Springer. 2007, S. 296–299. ISBN: 978-3-540-73840-4. DOI: 10.1007/978-3-540-73841-1\_78.
- [766] M. BONGARD, G. GABRIEL, R. VILLA, R. GÓMEZ, N. BENITO und E. FERNANDEZ. „Spike recordings from ganglion cell populations using a new type of carbon nanotubes surface multielectrodes“. In: *7th Meeting on Substrate-Integrated Microelectrodes, Reutlingen, Germany*. 2010, S. 259–260. ISBN: 3-938345-08-5.
- [767] P. BEECHER, P. SERVATI, A. ROZHIN, A. COLLI, V. SCARDACI, S. PISANA, T. HASAN, A. FLEWITT, J. ROBERTSON, G. HSIEH, F. LI, A. NATHAN, A. FERRARI und W. MILNE. „Ink-jet printing of carbon nanotube thin film transistors“. In: *Journal of Applied Physics* 102.4 (2007), S. 043710–043710. ISSN: 0021-8979. DOI: 10.1063/1.2770835.
- [768] M. MEITL, Y. ZHOU, A. GAUR, S. JEON, M. USREY, M. STRANO und J. ROGERS. „Solution casting and transfer printing single-walled carbon nanotube films“. In: *Nano Letters* 4.9 (2004), S. 1643–1647. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl0491935.
- [769] K. FUCHSBERGER, A. LE GOFF, R. GERWIG, C. BURKHARDT, J. ELIT, Y. LI, A. SCHEIPERS, A. STETT und M. STELZLE. „Integration of Carbon Nanotubes in Microelectrode Arrays by Microcontact Printing and Electropolymerization for Neurostimulation and Biosensing Applications“. In: *7th Meeting on Substrate-Integrated Microelectrodes, Reutlingen, Germany*. 2010, S. 267–268. ISBN: 3-938345-08-5.
- [770] R. GERWIG, K. FUCHSBERGER, T. HERRMANN und M. STELZLE. „CNT-und CNT/Polymer-Komposit-Elektroden für die Neuronale Diagnostik“. In: *MikroSystemTechnik Kongress*. VDE VERLAG GmbH, 2011, S. 701–703. ISBN: 978-3-8007-3367-5.
- [771] M. SHEIN, A. GREENBAUM, T. GABAY, R. SORKIN, M. DAVID-PUR, E. BEN-JACOB und Y. HANEIN. „Engineered neuronal circuits shaped and interfaced with carbon nanotube microelectrode arrays“. In: *Biomedical Microdevices* 11.2 (2009), S. 495–501. ISSN: 1387-2176. DOI: 10.1007/s10544-008-9255-7.
- [772] K. WANG, H. DAI, H. A. FISHMAN und J. S. HARRIS. „Fabrication of a carbon nanotube protruding electrode array for a retinal prosthesis“. In: *Proceedings of SPIE. Microfluidics, BioMEMS, and Medical Microsystems III*. Hrsg. von I. PAPAUTSKY und I. CHARTIER. Bd. 5718. 1. SPIE, 2005, S. 22–29. DOI: 10.1117/12.591153.
- [773] H. HSU, I. TENG, Y. CHEN, W. HSU, Y. LEE, S. YEN, H. SU, S. YEH, H. CHEN und T. YEW. „Flexible UV-Ozone-Modified Carbon Nanotube Electrodes for Neuronal Recording“. In: *Advanced Materials* 22.19 (2010), S. 2177–2181. ISSN: 0935-9648. DOI: 10.1002/adma.200903413.
- [774] Y. CHEN, H. HSU, Y. LEE, H. SU, S. YEN, C. CHEN, W. HSU, T. YEW, S. YEH, D. YAO, Y. CHANG und H. CHEN. „An active, flexible carbon nanotube microelectrode array for recording electrocorticograms“. In: *Journal of Neural Engineering* 8 (3 2011), S. 034001. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/8/3/034001.



- [775] B. WEI, R. VAJTAI, Y. JUNG, J. WARD, R. ZHANG, G. RAMANATH und P. AJAYAN. „Assembly of highly organized carbon nanotube architectures by chemical vapor deposition“. In: *Chemistry of Materials* 15.8 (2003), S. 1598–1606. ISSN: 0897-4756. DOI: 10.1021/cm0202815.
- [776] R. JOSHI. „Synthesis, alignment, growth mechanism and functional properties of carbon nanotubes and their hybrid materials with inorganic and biomaterials“. Diss. Technische Universität Darmstadt, 2010.
- [777] S. MARUYAMA, R. KOJIMA, Y. MIYAUCHI, S. CHIASHI und M. KOHNO. „Low-temperature synthesis of high-purity single-walled carbon nanotubes from alcohol“. In: *Chemical Physics Letters* 360.3 (2002), S. 229–234. ISSN: 0009-2614. DOI: 0.1016/S0009-2614(02)00838-2.
- [778] Y.-P. DONG, H. CUI und C.-M. WANG. „Electrogenerated chemiluminescence of luminol on a gold-nanorod-modified gold electrode“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 110.37 (2006), S. 18408–18414. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp062396s.
- [779] X. REN, F. TANG, R. LIAO und L. ZHANG. „Using gold nanorods to enhance the current response of a choline biosensor“. In: *Electrochimica Acta* 54.28 (2009), S. 7248–7253. ISSN: 0013-4686. DOI: 10.1016/j.electacta.2009.07.036.
- [780] X. REN, D. CHEN, X. MENG, F. TANG, A. DU und L. ZHANG. „Amperometric glucose biosensor based on a gold nanorods/cellulose acetate composite film as immobilization matrix“. In: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 72.2 (2009), S. 188–192. ISSN: 0927-7765. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2009.04.003.
- [781] X. LU, H. BAI, P. HE, Y. CHA, G. YANG, L. TAN und Y. YANG. „A reagentless amperometric immunosensor for  $\alpha$ -1-fetoprotein based on gold nanowires and ZnO nanorods modified electrode“. In: *Analytica Chimica Acta* 615.2 (2008), S. 158–164. ISSN: 0003-2670. DOI: 10.1016/j.aca.2008.03.054.
- [782] L. ABDELMOTI und F. ZAMBORINI. „Potential-controlled electrochemical seed-mediated growth of gold nanorods directly on electrode surfaces“. In: *Langmuir* 26.16 (2010), S. 13511–13521. ISSN: 0743-7463. DOI: 10.1021/la101639u.
- [783] S.-H. YOO und S. PARK. „Platinum-Coated, Nanoporous Gold Nanorod Arrays: Synthesis and Characterization“. In: *Advanced Materials* 19.12 (2007), S. 1612–1615.
- [784] H. ZHOU, G. LI, X. SUN, Z. ZHU, Q. JIN, J. ZHAO und Q. REN. „Integration of Au nanorods with flexible thin-film microelectrode arrays for improved neural interfaces“. In: *Journal of Microelectromechanical Systems* 18.1 (2009), S. 88–96. ISSN: 1057-7157. DOI: 10.1109/JMEMS.2008.2011122.
- [785] F. BECK. „Electrodeposition of polymer coatings“. In: *Electrochimica Acta* 33.7 (1988), S. 839–850. ISSN: 0013-4686. DOI: 10.1016/0013-4686(88)80080-X.
- [786] T. Y. KIM, C. M. PARK, J. E. KIM und K. S. SUH. „Electronic, chemical and structural change induced by organic solvents in tosylate-doped poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT-OTs)“. In: *Synthetic Metals* 149.2 (2005), S. 169–174. ISSN: 0379-6779. DOI: 10.1016/j.synthmet.2004.12.011.
- [787] T. Y. KIM, J. E. KIM und K. S. SUH. „Effects of alcoholic solvents on the conductivity of tosylate-doped poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT-OTs)“. In: *Polymer International* 55.1 (2006), S. 80–86. ISSN: 1097-0126. DOI: 10.1002/pi.1921.
- [788] P. DZIEWOŃSKI und M. GRZESZCZUK. „Impact of the electrochemical porosity and chemical composition on the lithium ion exchange behavior of polypyrroles (ClO<sub>4</sub>-, TOS-, TFSI-) prepared electrochemically in propylene carbonate. Comparative EQCM, EIS and CV studies“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 114.21 (2010), S. 7158–7171. ISSN: 1520-6106. DOI: 10.1021/jp100796a.
- [789] G. G. MIN, S. B. KIM und S.-M. PARK. „Electrochemistry of Conductive Polymers 48. Electrochemical Polymerization of 3, 4-Ethylenedioxythiophene in Ionic Liquids and Propylene Carbonate“. In: *Journal of The Electrochemical Society* 158.6 (2011), F92–F99. ISSN: 1945-7111. DOI: 10.1149/1.3571627.
- [790] J. BOBACKA, A. LEWENSTAM und A. IVASKA. „Electrochemical impedance spectroscopy of oxidized poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) film electrodes in aqueous solutions“. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry* 489.1-2 (2000), S. 17–27. ISSN: 1572-6657. DOI: 10.1016/S0022-0728(00)00206-0.

- [791] K. LUDWIG, N. LANGHALS, M. JOSEPH, S. RICHARDSON-BURNS, J. HENDRICKS und D. KIPKE. „Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT) polymer coatings facilitate smaller neural recording electrodes“. In: *Journal of Neural Engineering* 8.1 (2011), S. 014001. ISSN: 1741-2552. DOI: 10.1088/1741-2552/8/1/014001.
- [792] T. EL MOUSTAFID, R. GREGORY, K. BRENNEMAN und P. LESSNER. „Electrochemical deposition and characterization of poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) from aqueous solutions“. In: *Synthetic Metals* 135 (2003), S. 435–436. ISSN: 0379-6779.
- [793] R. SCHROEDER, L. MAJEWSKI, M. GRELL, J. MAUNOURY, J. GAUTROT, P. HODGE und M. TURNER. „Electrode specific electropolymerization of ethylenedioxythiophene: Injection enhancement in organic transistors“. In: *Applied Physics Letters* 87.11 (2005), S. 113501. ISSN: 1077-3118. DOI: 10.1063/1.2035879.
- [794] R. STARBIRD, W. BAUHOFFER, M. MEZA-CUEVAS und W. KRAUTSCHNEIDER. „Effect of experimental factors on the properties of PEDOT-NaPSS galvanostatically deposited from an aqueous micellar media for invasive electrodes“. In: *The 5th Biomedical Engineering International Conference*. IEEE. 2012, S. 1–5. ISBN: 978-1467348904. DOI: 10.1109/BMEiCon.2012.6465500.
- [795] C. GABRIELLI. *Identification of Electrochemical Processes by Frequency Response*. Techn. Ber. 004/83. Analysis Solartron Instrumentation Group, Farnborough, UK, 03/1998.
- [796] M. STIEBLE und K. JUTTNER. „Surface blocking in the redox system Pt/[Fe (CN) 6] 3-,[Fe (CN) 6] 4-: An ac impedance study“. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* 290.1-2 (1990), S. 163–180. ISSN: 0022-0728. DOI: 10.1016/0022-0728(90)87428-M.
- [797] E. DUJARDIN, T. EBBESEN, H. HIURA und K. TANIGAKI. „Capillarity and wetting of carbon nanotubes“. In: *Science* 265.5180 (1994), S. 1850–1852.
- [798] A. BARBER, S. COHEN und H. WAGNER. „External and internal wetting of carbon nanotubes with organic liquids“. In: *Physical Review B* 71.11 (2005), S. 115443.
- [799] V. MIRSKY, M. RIEPL und O. WOLFBELS. „Capacitive monitoring of protein immobilization and antigen-antibody reactions on monomolecular alkanethiol films on gold electrodes“. In: *Biosensors and Bioelectronics* 12.9 (1997), S. 977–989. ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/S0956-5663(97)00053-5.
- [800] NANOCYL NC3100 series - Product Datasheet Thin Multi-Wall Carbon Nanotubes. 05/2002. URL: <http://www.nanocyl.com/en/Products-Solutions/Products/Research-Grades/Thin-Multi-Wall-Carbon-Nanotubes>.
- [801] J. YANG und D. C. MARTIN. „Impedance spectroscopy and nanoindentation of conducting poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) coatings on microfabricated neural prosthetic devices“. In: *Journal of Materials Research* 21.5 (2006), S. 1124–1132. ISSN: 0884-2914. DOI: 10.1557/JMR.2006.0145.
- [802] S. VENKATRAMAN, J. HENDRICKS, S. RICHARDSON-BURNS, E. JAN, D. MARTIN und J. CARMENA. „PEDOT coated microelectrode arrays for chronic neural recording and stimulation“. In: *4th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering*. IEEE. 2009, S. 383–386. ISBN: 978-1-4244-2073-5.
- [803] P. PARRENS. „Anisotropic and selective reactive ion etching of polysilicon using SF6“. In: *Journal of Vacuum Science and Technology* 19.4 (1981), S. 1403–1407. ISSN: 0022-5355. DOI: 10.1116/1.571219.
- [804] H. WU, J. CARGO, J. SERPIELLO und J. MCGINN. „Characterization of reactive ion etching of polysilicon over gate oxide for failure mode analysis deprocessing“. In: *Physical and Failure Analysis of Integrated Circuits, 2002. IPFA 2002. Proceedings of the 9th International Symposium on the*. IEEE. 2002, S. 91–96.
- [805] R. RICHARDSON JR, J. MILLER und W. REICHERT. „Polyimides as biomaterials: preliminary biocompatibility testing“. In: *Biomaterials* 14.8 (1993), S. 627–635. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/0142-9612(93)90183-3.
- [806] P. KLINGE, M. VAFA, T. BRINKER, A. BRANDIS, G. WALTER, T. STIEGLITZ, M. SAMII und K. WEWETZER. „Immunohistochemical characterization of axonal sprouting and reactive tissue changes after long-term implantation of a polyimide sieve electrode to the transected adult rat sciatic nerve“. In: *Biomaterials* 22.17 (2001), S. 2333–2343.



- [807] V. RAFFA, V. PENSABENE, A. MENCIASSI und P. DARIO. „Design criteria of neuron/electrode interface. The focused ion beam technology as an analytical method to investigate the effect of electrode surface morphology on neurocompatibility“. In: *Biomedical Microdevices* 9.3 (2007), S. 371–383. ISSN: 1572-8781. DOI: 10.1007/s10544-006-9042-2.
- [808] M. BALLE. *Ätzen und Charakterisierung von Polyimid als Isolationsschicht für Mikroelektroden Arrays*. Bachelorarbeit. Hochschule Aschaffenburg, BioMEMS Lab, 2013.
- [809] T. DOOHER und D. DIXON. „Multiwalled carbon nanotube/polysulfone composites: Using the Hildebrand solubility parameter to predict dispersion“. In: *Polymer Composites* 32.11 (2011), S. 1895–1903. ISSN: 0272-8397. DOI: 10.1002/pc.21222.
- [810] C. NGO. *Impedanzreduktion von Mikroelektroden durch Funktionalisierung von Kohlenstoff-Nanoröhren aus einer Dispersion*. Studienarbeit. Hochschule Aschaffenburg, BioMEMS Lab, 2013.
- [811] C. HASSLER, T. BORETIUS und T. STIEGLITZ. „Polymers for neural implants“. In: *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 49.1 (2011), S. 18–33. ISSN: 1099-0488. DOI: 10.1002/polb.22169.
- [812] F. DASSINGER, S. QUEDNAU, F. GREINER, H. SCHLAACK, M. HOTTES, C. STEGMANN, M. RAUBER, W. ENSINGER und C. TRAUTMANN. „Einsatz von integrierten Nanostrukturen in Mikrosystemen - Application of integrated nano structures in micro systems“. In: *4th GMM-Workshop Mikro-Nano-Integration*. VDE VERLAG GMBH. 2012. ISBN: 978-3-8007-3473-3.
- [813] J. YANG, D. H. KIM, J. HENDRICKS, M. LEACH, R. NORTHEY und D. MARTIN. „Ordered surfactant-templated poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT) conducting polymer on microfabricated neural probes“. In: *Acta Biomaterialia* 1.1 (2005), S. 125–136. ISSN: 1742-7061. DOI: 10.1016/j.actbio.2004.09.006.
- [814] P. MANISANKAR, C. VEDHI, G. SELVANATHAN und H. GURUMALLESH PRABU. „Influence of surfactants on the electrochromic behavior of poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)“. In: *Journal of Applied Polymer Science* 104.5 (2007), S. 3285–3291. ISSN: 1097-4628. DOI: 10.1002/app.25998.
- [815] M. HAJJHASSAN, V. CHODAVARAPU und S. MUSALLAM. „NeuroMEMS: neural probe microtechnologies“. In: *Sensors* 8.10 (2008), S. 6704–6726. ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s8106704.
- [816] M. KUBON, M. MOSCHALLSKI, S. WERNER, G. LINK, C. BURKHARDT, W. NISCH, G. URBAN und M. STELZLE. „Surface-modified microelectrode array with flake nanostructure for neural recording and stimulation“. In: *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering* 55 (2010), S. 139–142. ISSN: 1862-278X. DOI: 10.1515/BMT.2010.405.
- [817] S. LEE, J. JUNG, Y. CHAE und J. KANG. „Fabrication and characteristics of the implantable and flexible nerve cuff electrode for neural interfaces“. In: *4th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering*. IEEE. 2009, S. 80–83. ISBN: 978-1-4244-2073-5.
- [818] S. LEE, J. JUNG, Y. CHAE, J.-K. SUH und J. KANG. „Fabrication and characterization of implantable and flexible nerve cuff electrodes with Pt, Ir and IrOx films deposited by RF sputtering“. In: *Journal of Micromechanics and Microengineering* 20.3 (2010), S. 035015. ISSN: 1361-6439. DOI: 10.1088/0960-1317/20/3/035015.
- [819] F. RODRIGUEZ, D. CEBALLOS, M. SCHUTTLER, A. VALERO, E. VALDERRAMA, T. STIEGLITZ und X. NAVARRO. „Polyimide cuff electrodes for peripheral nerve stimulation“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 98.2 (2000), S. 105–118. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/S0165-0270(00)00192-8.
- [820] T. STIEGLITZ, M. SCHUETTER und K. P. KOCH. „Implantable biomedical microsystems for neural prostheses“. In: *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* 24.5 (2005), S. 58–65. ISSN: 0739-5175. DOI: 10.1109/MEMB.2005.1511501.
- [821] P. LIPPERT. *Polyimid als Substrat für Mikroelektrodenarrays*. Bachelorarbeit. Hochschule Aschaffenburg, BioMEMS Lab, 2013.
- [822] B. RUBEHN und T. STIEGLITZ. „Measurement of defects in spin coated polyimide films“. In: *Proceedings of the 29. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE. 2007, S. 183–185.
- [823] B. RUBEHN. „Polymer-Based Microimplants for the Neurosciences“. Diss. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 2010.

- [824] X. ZUO, C. XU und H. XIN. „Simulation of voltammogram on rough electrode“. In: *Electrochimica Acta* 42.16 (1997), S. 2555–2558. ISSN: 0013-4686. DOI: 10.1016/S0013-4686(96)00448-3.
- [825] G. MABBOTT. „An introduction to cyclic voltammetry“. In: *Journal of Chemical Education* 60.9 (1983), S. 697–702. ISSN: 0021-9584. DOI: 10.1021/ed060p697.
- [826] W. SCHMICKLER. *Grundlagen der Elektrochemie*. Braunschweig [u.a.]: Vieweg, 1996. ISBN: 978-3528067557.
- [827] E. McADAMS und J. JOSSINET. „Physical interpretation of Schwan’s limit voltage of linearity“. In: *Medical and Biological Engineering and Computing* 32.2 (1994), S. 126–130. ISSN: 0140-0118. DOI: 10.1007/BF02518908.
- [828] S. CARTER, C. LINKER, T. TURKLE-HUSLIG und L. HOWARD. „Comparison of impedance at the microelectrode-saline and microelectrode-culture medium interface“. In: *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering* 39.11 (1992), S. 1123–1129. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/10.168691.
- [829] *ASTM D882 Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting*. Norm. 2012.
- [830] B. RUBEHN, S. KISBAN und T. STIEGLITZ. „Mechanical Characterization of Flexible Substrates for Neural Microimplants“. In: *Proc of the 11th Ann Conf of the IFESS Soc.* 2006, S. 106–108.
- [831] B. RUBEHN und T. STIEGLITZ. „In vitro evaluation of the long-term stability of polyimide as a material for neural implants“. In: *Biomaterials* 31.13 (2010), S. 3449–3458. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.053.
- [832] *Rat Brain Cortex Neuronal Cells - Instructions for Use*. 09/2010. URL: [http://bio.lonza.com/uploads/tx\\_mwaxmarketingmaterial/Lonza\\_ManualsProductInstructions\\_Instructions\\_-\\_Rat\\_Brain\\_Cortex\\_Neuronal\\_Cell\\_System.pdf](http://bio.lonza.com/uploads/tx_mwaxmarketingmaterial/Lonza_ManualsProductInstructions_Instructions_-_Rat_Brain_Cortex_Neuronal_Cell_System.pdf) (besucht am 20.06.2014).
- [833] M. MATTSON, R. HADDON und A. RAO. „Molecular functionalization of carbon nanotubes and use as substrates for neuronal growth“. In: *Journal of Molecular Neuroscience* 14.3 (2000), S. 175–182. ISSN: 0895-8696. DOI: 10.1385/JMN:14:3:175.
- [834] D. BRAY, J. BAGU und P. KOEGLER. „Comparison of hexamethyldisilazane (HMDS), Peldri II, and critical-point drying methods for scanning electron microscopy of biological specimens“. In: *Microscopy Research and Technique* 26.6 (1993), S. 489–495. ISSN: 1097-0029. DOI: 10.1002/jemt.1070260603.
- [835] F. BRAET, R. DE ZANGER und E. WISSE. „Drying cells for SEM, AFM and TEM by hexamethyldisilazane: a study on hepatic endothelial cells“. In: *Journal of Microscopy* 186.1 (2003), S. 84–87.
- [836] N. CHAKRAPANI, B. WEI, A. CARRILLO, P. AJAYAN und R. KANE. „Capillarity-driven assembly of two-dimensional cellular carbon nanotube foams“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101.12 (2004), S. 4009–4012. ISSN: 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.0400734101.
- [837] M. YU, H. FUNKE, J. FALCONER und R. NOBLE. „High density, vertically-aligned carbon nanotube membranes“. In: *Nano Letters* 9.1 (2008), S. 225–229. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl802816h.
- [838] T. TSAI, C. LEE, N. TAI und W. TUAN. „Transfer of patterned vertically aligned carbon nanotubes onto plastic substrates for flexible electronics and field emission devices“. In: *Applied Physics Letters* 95.1 (2009), S. 013107. ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.3167775.
- [839] R. BESTEL. *Signalverarbeitung für zellbasierte Biosensoren*. Bachelorarbeit. Hochschule Aschaffenburg, BioMEMS Lab, 2010.
- [840] M. STERN, C. NICK, R. BESTEL und C. THIELEMANN. „A Novel LabVIEW based Multi-Channel Closed-Loop Stimulator“. In: *9th Meeting on Substrate-Integrated Microelectrodes*. 2014, S. 300–301.
- [841] C. NICK, R. BESTEL, F. STEGER und C. THIELEMANN. „Spike Detection, Sorting and Propagation of Cell Signals Recorded with Extracellular Microelectrodes“. In: *Proceedings of the 35. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE. 2013, Short Papers No. 3081.
- [842] C. NICK, R. BESTEL, F. STEGER und C. THIELEMANN. „Spike Detection, Sorting and Propagation of Cell Signals Recorded with Extracellular Microelectrodes“. In: *Transactions of Japanese Society for Medical and Biological Engineering* 51 (2013), R–63. ISSN: 1347-443X.

- [843] G. BARANAUSKAS, E. MAGGIOLINI, E. CASTAGNOLA, A. ANSALDO, A. MAZZONI, G. ANGOTZI, A. VATO, D. RICCI, S. PANZERI und L. FADIGA. „Carbon nanotube composite coating of neural microelectrodes preferentially improves the multiunit signal-to-noise ratio“. In: *Journal of Neural Engineering* 8.6 (2011), S. 066013. ISSN: 1741-2560. DOI: 10.1088/1741-2560/8/6/066013.
- [844] *Datasheet Anodisiertes Aluminiumoxid*. 2014. URL: [http://www.smartmembranes.de/fileadmin/user\\_upload/Datenblaetter/SmartPor.pdf](http://www.smartmembranes.de/fileadmin/user_upload/Datenblaetter/SmartPor.pdf) (besucht am 22.01.2014).
- [845] M. STERN. *Closed-Loop-Schnittstelle zwischen elektrogenen Zellen und Mikroelektroden*. Masterarbeit. Hochschule Aschaffenburg, BioMEMS Lab, 2014.
- [846] *Temperature Controller TC01/02 Manual*. 07/2013. URL: [http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/manuals/TC01-TC02\\_Manual\\_Rev%20G.pdf](http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/manuals/TC01-TC02_Manual_Rev%20G.pdf) (besucht am 07.07.2014).
- [847] *PC-gestütztes Datenprotokollierungssystem NI CompactDAQ*. 2012. URL: <http://sine.ni.com/nips/cds/print/p/lang/de/nid/209284> (besucht am 07.07.2014).
- [848] D. DESHPANDE, A. KHAING, V. VARADAN und H. YOON. „Development of a nanoscale heterostructured glucose sensor using modified microfabrication processes“. In: *Journal of Micro/Nanolithography, MEMS, and MOEMS* 7.2 (2008), S. 023005–023005. ISSN: 1932-5134. DOI: 10.1117/1.2911639.
- [849] L. PIGANI, A. CULETU, A. ULRICH, G. FOCA, M. VIGNALI und R. SEEGER. „PEDOT modified electrodes in amperometric sensing for analysis of red wine samples“. In: *Food Chemistry* 129.1 (2011), S. 226–233. ISSN: 0308-8146. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.04.046.
- [850] S. JUNG, Y. LEE und Y. SON. „Improved Sensitivity of a Glucose Sensor by Encapsulation of Free GOx in Conducting Polymer Micropillar Structure“. In: *Journal of Electrochemical Science and Technology* 2.2 (2011), S. 124–129. ISSN: 2093-8551. DOI: 10.5229/JECST.2011.2.2.124.
- [851] *MEA Amplifier for Inverse Microscopes - Manual*. 11/2012. URL: [http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/manuals/MEA1060-Inv\\_Manual.pdf](http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/manuals/MEA1060-Inv_Manual.pdf) (besucht am 27.06.2014).
- [852] T. CHEN, T. TSAI, K. HSIEH, S. CHANG, N. TAI und H. CHEN. „Two-dimensional metallic nanobowl array transferred onto thermoplastic substrates by microwave heating of carbon nanotubes“. In: *Nanotechnology* 19.46 (2008), S. 465303. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/19/46/465303.
- [853] L. ZHU, Y. SUN, D. HESS und C. WONG. „Well-aligned open-ended carbon nanotube architectures: an approach for device assembly“. In: *Nano Letters* 6.2 (2006), S. 243–247. ISSN: 1530-6984. DOI: 10.1021/nl052183z.
- [854] O. YILMAZOGLU, R. JOSHI, C. NICK, S. AL-DAFFAIE, S. YADAV, C. THIELEMANN, J. SCHNEIDER und H. HARTNAGEL. „CNT photocathodes based on GaAs high-frequency photoswitches“. In: *25th International Conference of the IEEE on Vacuum Nanoelectronics Conference (IVNC)*. IEEE. 2012, S. 1–2.
- [855] T. WANG, B. CARLBERG, M. JÖNSSON, G. JEONG, E. CAMPBELL und J. LIU. „Low temperature transfer and formation of carbon nanotube arrays by imprinted conductive adhesive“. In: *Applied Physics Letters* 91.9 (2007), S. 093123. ISSN: 0003-6951. DOI: 10.1063/1.2776849.
- [856] C. CHIU, T. TSAI und N. TAI. „Field emission properties of carbon nanotube arrays through the pattern transfer process“. In: *Nanotechnology* 17.12 (2006), S. 2840–2844. ISSN: 0957-4484. DOI: 10.1088/0957-4484/17/12/002.

## **7 Appendix**

### **7.1 Technical Specifications**

#### **7.1.1 MEA1060-Inv**

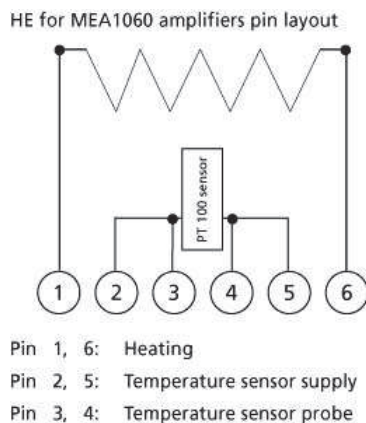
Operating temperature	10 °C to 50 °C
Storage temperature	0 °C to 50 °C
Dimensions (W x D x H)	165 mm x 165 mm x 20 mm (29 mm with sockets)
Weight	800 g
Supply voltage (external power supply)	± 6 VDC to ± 9 VDC
Supply current	max. 220 mA, typically ± 150 mA
Number of stimulus input channels	60
Maximum recommended stimulus input voltage	± 5 V
Number of analog input channels	60
Input voltage	-4 mV to 4 mV (with respect to the standard gain of 1200)
Input impedance	10 <sup>11</sup> Ω parallel to 10 pF
Input noise	< 800 nV <sub>rms</sub>
Noise density	e <sub>n</sub> = 15 nV / Wurzel aus Hz
Number of analog output channels	60
Output voltage	± 5 V
Output current	10 mA
Output impedance	300 Ω
Bandwidth	1 Hz to 3000 Hz (standard), 1 Hz to 5000 Hz (custom)
Gain	1200 (standard), 500 to 5000 (custom)
<b>Microscope compatibility</b>	<b>Inverse microscopes</b>
Distance focal plane to microscope table	3.5 mm

### 7.1.2 Heating Element

The heating element is mounted onto the bottom side of the base plate of the MEA1060 amplifier. It is used for keeping the temperature in the MEA culture chamber stable during recordings.

Input voltage	max 10 V
Input current	max 2 A
Temperature sensor	PT 100
Resistance	$15 \pm 2 \Omega$
Heating temperature	Ambient temperature (min 10 °C) to 50 °C
Accuracy	0.1 °C (in the range of 20 °C to 40 °C)
Recovery time	0.5 min to 2 min
Calibration constant	$T = c * (R - R_0) / R_0$ for $c = 259.7 \text{ °C}$
Thermal resistance	6 °C / Watt
Typical time constant	50 s
Standard hole size for MEA1060-INV-(BC) (HE-Inv-8)	8 mm
Optional hole sizes (HE-Inv-12, HE-Inv-23)	12 mm, 23 mm

#### Pin layout



### 7.1.3 Test Model Probe

The provided test model probe simulates a MEA with a resistor of 220 kΩ and a 1 nF capacitor between bath and electrode, for all 60 electrodes, and can be used for testing MEA amplifiers.

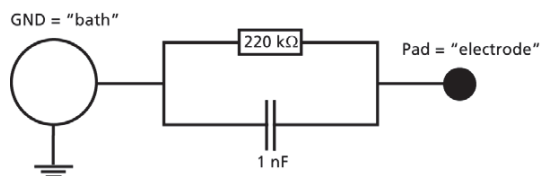
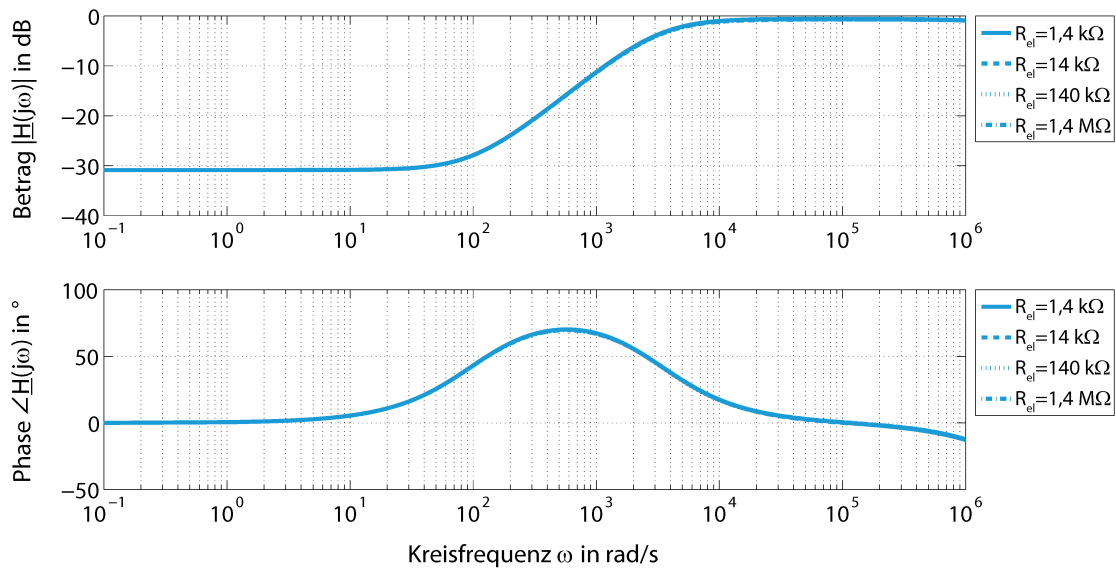


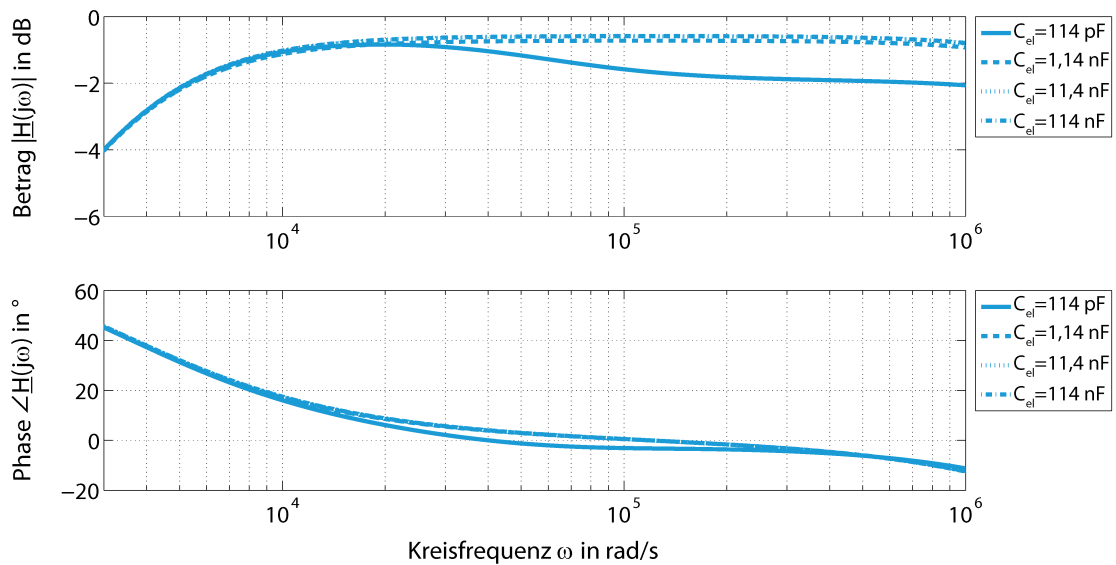
Abbildung A.2: Auszug aus dem Datenblatt MEA1060-Inv [851]: Seite 24 von 35.

## B Weitere Einflussfaktoren auf die Transferfunktion

Die in Abschnitt 5.2 bereits diskutierten Auswirkungen der Parameter  $R_{el}$ ,  $C_{el}$ ,  $C_{shunt}$  und  $R_{spread}$  werden im Folgenden der Vollständigkeit halber dargestellt. Bei keinem der genannten Parameter sind signifikante Einflüsse auf die Transferfunktion erkennbar.

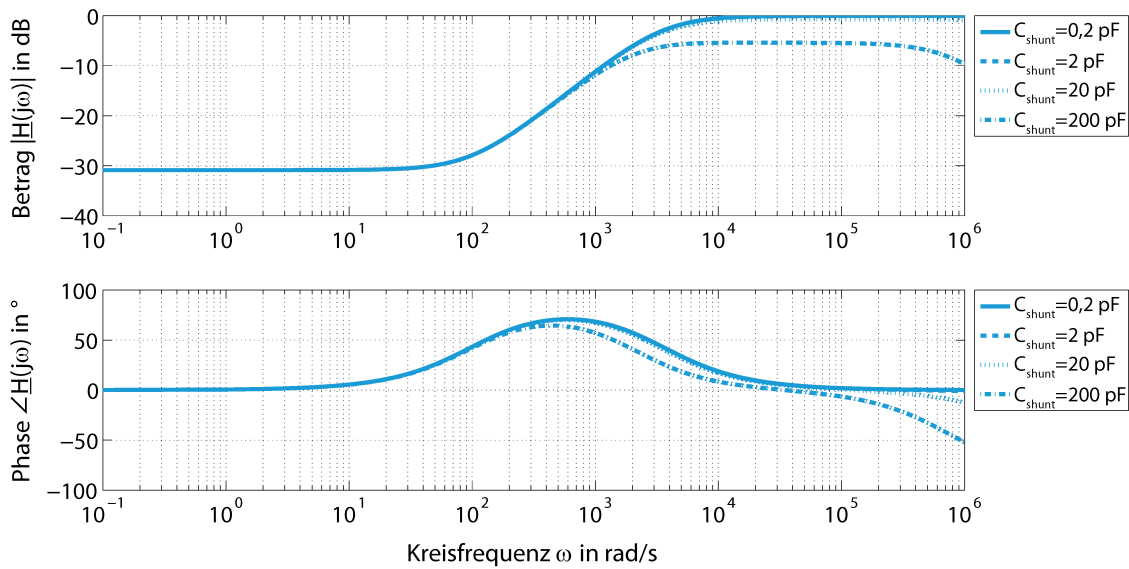


**Abbildung B.1:** Bodediagramm der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  mit den Parametern aus Tabelle 5.1 mit verschiedenen Werten des Ladungstransferwiderstands der Elektrode  $R_{el}$ . Weder in der Dämpfung noch in der Phasenverschiebung können signifikante Änderungen festgestellt werden.

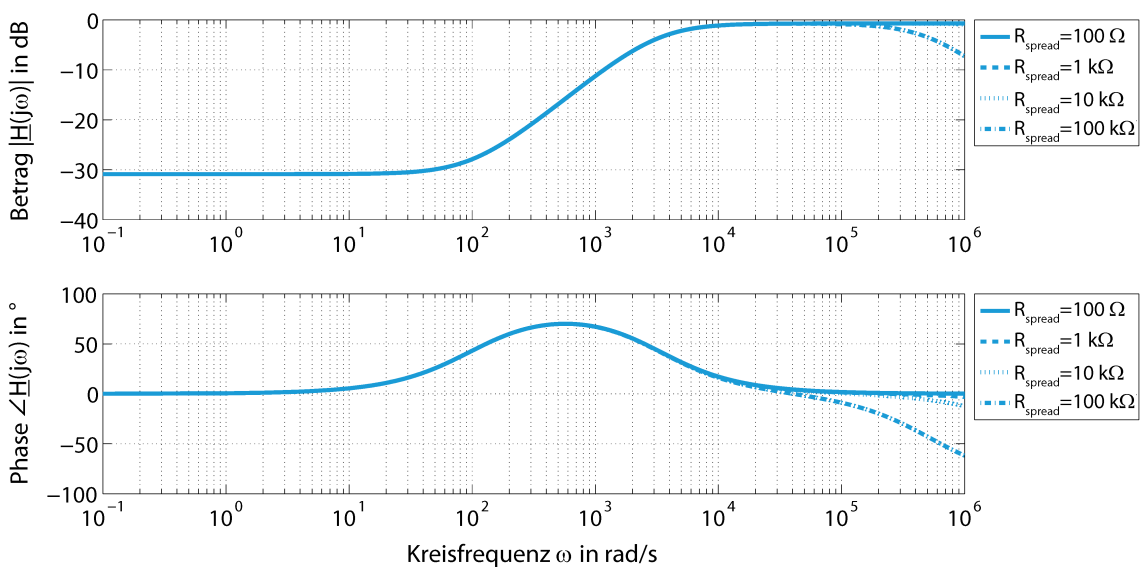


**Abbildung B.2:** Bodediagramm der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  mit den Parametern aus Tabelle 5.1 mit verschiedenen Werten des Ladungstransferwiderstands der Elektrode  $C_{el}$ . Lediglich bei sehr hohen Frequenzen werden minimale Änderungen in der Dämpfung und in der Phasenverschiebung erkennbar.





**Abbildung B.3:** Bodediagramm der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  mit den Parametern aus Tabelle 5.1 mit verschiedenen Werten der Kapazität  $C_{\text{shunt}}$ , die sich aus der Kapazität der Passivierungsschicht und der Eingangskapazität des Verstärkers zusammensetzt. Weder in der Dämpfung noch in der Phasenverschiebung können signifikante Änderungen festgestellt werden. Erst bei sehr großen Kapazitäten wird eine leichte Erhöhung der Dämpfung sowie eine Verschiebung im Phasenverhalten erkennbar.



**Abbildung B.4:** Bodediagramm der Übertragungsfunktion  $\underline{H}(j\omega)$  mit den Parametern aus Tabelle 5.1 mit verschiedenen Werten des Elektrolytwiderstands  $R_{\text{spread}}$ . Weder in der Dämpfung noch in der Phasenverschiebung können signifikante Änderungen festgestellt werden. Erst bei einem sehr hohen Widerstand wird eine leichte Erhöhung der Dämpfung sowie eine geringe Verschiebung im Phasenverhalten bei sehr hohen Frequenzen erkennbar.

## C Auszüge aus den Datenblättern der Isolationsmaterialien

### Solution Properties

	PI 2525/PI 2574	PI 2555
<b>Solids content (%)</b>	25.0 +/-1.0	19.0 +/-1.0
<b>Viscosity (Poise)</b>	60 +/- 10.0	14.0 +/-2.0
<b>Flash Point</b>	93°C	60°C
<b>Solvents (%)</b>	N-Methyl-2-Pyrrolidone	N-Methyl-2-Pyrrolidone Aromatic Hydrocarbon
	100%	80%/20%±5%
<b>Ash Content (%)</b>	0.1 ppm max.	0.1 ppm max.
<b>Chloride Content</b>	2.0 ppm max.	2.0 ppm max.
<b>Sodium Content</b>	1.0 ppm max.	1.0 ppm max.
<b>Potassium Content</b>	0.5 ppm max.	0.5 ppm max.
<b>Copper Content</b>	0.5 ppm max.	0.5 ppm max.
<b>Iron Content</b>	1.0 ppm max.	1.0 ppm max.
<b>Total Metals</b>	10.0 ppm max.	10.0 ppm max.

### Cured Film Properties

Tensile strength (kg/mm <sup>2</sup> )	13.1
Elongation (%)	10
Modulus (kg/mm <sup>2</sup> )	245
Stress (dynes/cm <sup>2</sup> )	3.6 x 10 <sup>8</sup>
Moisture uptake (%)	2 - 3
Dielectric constant (at 1 kHz, 50% RH)	3.3
Dissipation factor	0.002
Dielectric strength (volts/mil)	4000
Volume resistivity (ohm-cm)	10 <sup>16</sup>
Surface resistivity (ohm)	10 <sup>15</sup>
Coefficient of thermal expansion (ppm)	40
Coefficient of thermal conductivity (cal/(cm)(sec)(°C))	35 x 10 <sup>-5</sup>
Glass transition temperature	> 320°C
Decomposition temperature	550°C
Weight loss (% at 500°C, 120 min)	2.9
Specific heat (cal/g/°C)	0.26
Refractive index	1.70

### United States

#### HD MicroSystems

250 Cheesequake Road  
Parlin, NJ 08859-1241  
800-346-5656 ext. 13, 14 (Phone)  
732-613-2502 (Fax)

10080 North Wolfe Road, SW3-200  
Cupertino, CA 95014  
800-346-5656 ext. 11 (Phone)  
408-996-0508 (Fax)

### Japan

#### HD MicroSystems, Ltd.

Nikkyohan Building 3F  
4-25 Koraku 1-Chome, Bunkyo-ku  
Tokyo 112-0004, Japan  
81-3-3868-8124 (Phone)  
81-3-3868-8126 (Fax)

**Internet**  
[www.hdmicrosystems.com](http://www.hdmicrosystems.com)

### Europe

#### HD MicroSystems GmbH

Hugenottenallee 173-175  
63263 Neu-Isenburg  
Germany  
49-6102-18-1823 (Phone)  
49-6102-18-1824 (Fax)

HD MicroSystems liability is expressly limited by HD MicroSystems' Conditions of Sale shown on Seller's price list or Buyer's copy of Seller's order acknowledgement form (if used) and Seller's invoice. All technical advice, recommendations and services are rendered by the Seller free of charge. While based on data believed to be reliable, they are intended for use by skilled persons at their own risk. Seller assumes no responsibility to Buyer for events resulting or damages incurred from their use. They are not to be taken as a license to operate under or intended to suggest infringement of any existing patent.

**Caution:** Do not use in medical applications involving permanent implantation in the human body.

**Abbildung C.1:** Auszug aus dem Datenblatt Polyimid PI2574 [327]: Seite 4 von 4.

### Post Exposure Bake (PEB)

Should take place directly after exposure. Table 5 shows the recommended times and temperatures

**Note:** After 1 minute of PEB at 95°C, an image of the mask should be visible in the SU-8 3000 photoresist coating. No visible latent image during or after PEB means that there was insufficient exposure, temperature or both.

THICKNESS microns	PEB TIME (65°C)* minutes	PEB TIME (95°C) minutes
4 - 10	1	1 - 2
8 - 15	1	2 - 4
20 - 50	1	3 - 5
30 - 80	1	3 - 5
40 - 100	1	3 - 5

\* Optional step for stress reduction

Table 5. Post Exposure Bake Times

### Develop

SU-8 3000 resist has been designed for use in immersion, spray or spray-puddle processes with MicroChem's SU-8 developer. Other solvent based developers such as ethyl lactate and diacetone alcohol may also be used. Strong agitation is also recommended for high aspect ratio and/or thick film structures. The recommended develop times for immersion processes are given in Table 6. These develop times are approximate, since actual dissolution rates can vary widely as a function of agitation

**Note:** The use of an ultrasonic or megasonic bath is helpful for developing out photoresist vias or holes.

THICKNESS microns	DEVELOPMENT TIME minutes
4 - 10	1 - 3
8 - 15	4 - 6
20 - 50	5 - 8
30 - 80	6 - 12
40 - 100	7 - 15

Table 6. Development Times for SU-8 Developer

### Rinse and Dry

When using SU-8 developer, spray/wash the developed image with fresh developer solution for approximately 10 seconds, followed by a second spray/wash with Isopropyl Alcohol (IPA) for another 10 seconds. Air dry with filtered, pressurized air or nitrogen.

**Note:** A white film produced during IPA rinse indicates that the substrate has been under developed. Simply immerse or spray the substrate with SU-8 developer to remove the film and complete the development process. Repeat the rinse step.

### Physical Properties

(Approximate values)

Adhesion Strength (mPa) Silicon/Glass/Glass & HMDS	69/35/59
Glass Transition Temperature (Tg °C), tan δ peak	200
Thermal Stability (°C @ 5% wt. loss)	300
Thermal Conductivity (w/mK)	0.2
Coeff. of Thermal Expansion (CTE ppm)	52
Tensile Strength (Mpa)	73
Elongation at break (eb %)	4.8
Young's Modulus (Gpa)	2.0
Dielectric Constant @ 1GHz	3.28
Bulk Resistivity (Ωcm)	7.8x10 <sup>14</sup>
Water Absorption (% 85°C/85 RH)	0.55

### Optical Properties

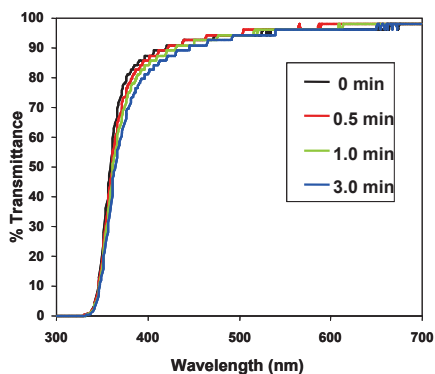


Figure 4. Optical Transmittance after 300°C Hard Bake

### Hard Bake (cure)

SU-8 3000 has good mechanical properties. However for applications where the imaged resist is to be left as part of the final device, the resist may be ramp/step hard baked between 150-200°C on a hot plate or in a convection oven to further cross link the material. Bake times vary based on type of bake process and film thickness.

---

## D Fertigungstechnologie

---

Ergänzend zu den in Kapitel 6 dargestellten Fertigungsschritten der Mikroelektrodenarrays sollen an dieser Stelle noch einige weiterführende Details aufgeführt werden sowie die verwendeten Geräte aufgeführt werden, um eine mögliche Reproduktion zu vereinfachen. Dabei werden auch einige Hinweise gegeben, was bei der Fertigung nicht funktioniert oder zu Schwierigkeiten führen kann.

---

### D.1 UV-Lithographie

---

Photolacke wurden in der vorliegenden Arbeit mit einer Lackschleuder LabSpin6 (SÜSS MicroTec AG, Garchin) aufgeschleudert. Temperungen wie Soft Bake, Post Exposure Bake und Hardbake wurden auf Heizplatten (Harry Gestigkeit GmbH, Düsseldorf) mit programmierbaren Rampen durchgeführt. Drei verschiedene Belichter wurden zur Kontaktbelichtung eingesetzt: UV-KUB 1 (Kloe, Montpellier, Frankreich) für Einfachbelichtungen ohne Justage, Karl SÜSS MA56 M (SÜSS MicroTec AG) und eine MJB4 (SÜSS MicroTec AG) für Mehrfachbelichtungen mit Justage. Besonders bei Siliziumdioxid-Substraten empfiehlt sich die Anwendung eines Haftvermittlers, der auch aufgeschleudert und thermisch aktiviert wird. Direkt nach der Aktivierung sollte ohne Verzögerung der Photoresist appliziert werden.

Belichtete Substrate wurden unter Bewegung, händisch oder über einen programmierbaren Schüttler (BioSan, Riga, Lettland), im Becherglas entwickelt, anschließend mit Reinstwasser gespült und mit Stickstoff getrocknet. Um Lackreste oder Reste eines möglicherweise eingesetzten Haftvermittlers vollkommen zu entfernen, empfiehlt sich nach der Entwicklung ein Sauerstoffplasma durchzuführen, bei dem zwar auch einige 10 nm des Lacks aber dadurch auch mögliche Reste entfernt werden. Hierzu wurde in dieser Arbeit ein Femto RIE (Diener electronic GmbH + Co. KG, Ebhausen) eingesetzt.

---

### D.2 Physikalische Gasphasenabscheidung

---

Thermisches Widerstandsverdampfen und Elektronenstrahl-Verdampfen wurde mit einer Balzers BAK 600 (Oerlikon Balzers Coating Germany GmbH, Bingen) durchgeführt. Versuche mit einer Anlage von tectra (Mini-Coater, tectra, Frankfurt am Main) führten besonders bei Lift-off-Verfahren zu schlechten Ergebnissen. Aufgrund der kleinen Prozesskammer erhitzt sich das Substrat beim thermischen Widerstandsverdampfen und der Photoresist vernetzt wodurch ein anschließendes Ablösen erschwert wird. Für das ganzflächige Abscheiden von Metallen war die Schichtqualität jedoch gut.

Zum Sputtern von Aluminium wurde eine Alcatel Sputteranlage verwendet. Versuche mit dieser Anlage die Isolationsschicht der MEA-Leiterbahnen herzustellen, waren nicht zielführend, da die Schichtqualität sehr schlecht war. Selbst bei verschiedenen Sputterparametern konnte die sehr hohe Anzahl von Pinholes (vgl. Abschnitt 7.1) nicht signifikant gesenkt werden. Teilweise war die Anzahl so hoch, dass keine einzelnen Quellen mehr erkannt werden konnten. Aus diesem Grund wurde diese Möglichkeit nicht weiter verfolgt und thermisches Siliziumdioxid bzw. SU-8 3005 oder Polyimid PI2574 eingesetzt, für die Auszüge aus den Datenblättern in Anhang C zu finden sind. Die Katalysatorschichten Aluminium und Eisen vor der Synthese von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren werden mittels Elektronenstrahlverdampfen (PD 1000, Leybold-Heraeus) aufgebracht.

---

### D.3 Nasschemisches Ätzen und reaktives Ionenätzen

---

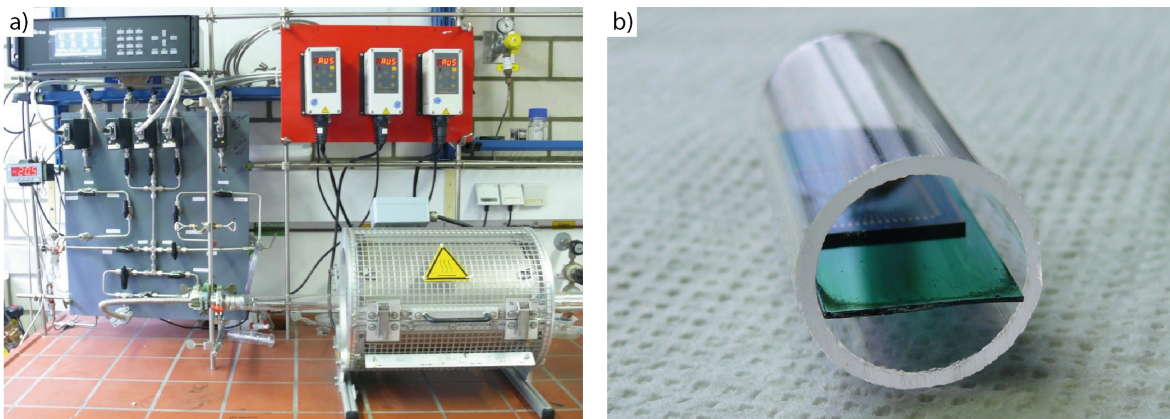
Nasschemisches Ätzen von Aluminium wurde im Becherglas bei Raumtemperatur durchgeführt. Reaktives Ionenätzen wurde in einer Femto RIE (Diener electronic GmbH + Co. KG, Ebhausen) durchgeführt. Als Prozessgase standen  $O_2$ ,  $CF_4$  und  $SF_6$  zur Verfügung. Da diese Anlage keine automatische Endpunktdetektion besitzt, ist die Ätzzeit überaus kritisch. Die Ätzrate und damit die Ätzzeit ist neben dem verwendeten Gasgemisch und der Leistung auch abhängig von der Reinheit der Anlage sowie der Beladung. Besonders beim Ätzen von Polyimid war daher eine gewisse Varianz in der Prozesszeit gegeben. Es stellte sich heraus, dass auch Gold von den verwendeten Ätzgasen angegriffen wird, was dazu führte, dass ein Überätzen äußerst negative Auswirkung auf die Beschaffenheit der Elektroden hat. Aluminium dagegen wird kaum angegriffen, weshalb auf die Goldelektroden noch eine Schutzschicht dieses Metalls abgeschieden wurde. Selbst bei Überätzen wird die Goldschicht dadurch nicht angegriffen.

---

### D.4 Chemische Gasphasenabscheidung

---

Die Synthese vertikal angeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren erfolgt in einem Drei-Zonen-Ofen (Horst, Lorsch), in den über mehrere Massestromregler (Multi gas controller 647c, MKS Instruments, Andover, USA) die Prozessgase Ethylen (75 sccm), Wasserstoff (200 sccm) und Argon (600 sccm) strömen. Zusätzlich wird die Atmosphäre mit Wasser (200 ppm) angereichert, indem Argon durch ein Wasserreservoir in den Ofen strömt (vgl. Abschnitt 6.1.3). Die gesamte Apparatur zur Synthese ist in Abbildung D.1a dargestellt. Dabei wird das Substrat zur Synthese auf einem Quarzträger in einem Quarz-Rohrabschnitt in den Ofen transferiert (Abb. D.1b).



**Abbildung D.1:** Apparatur zur Synthese von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. a) Drei-Zonen-Ofen mit den Massestromreglern (links). b) Zur Synthese wird ein Mikroelektrodenarray auf einem Quarzträger in einem Quarz-Rohrabschnitt platziert und darin in den Ofen transferiert.

---

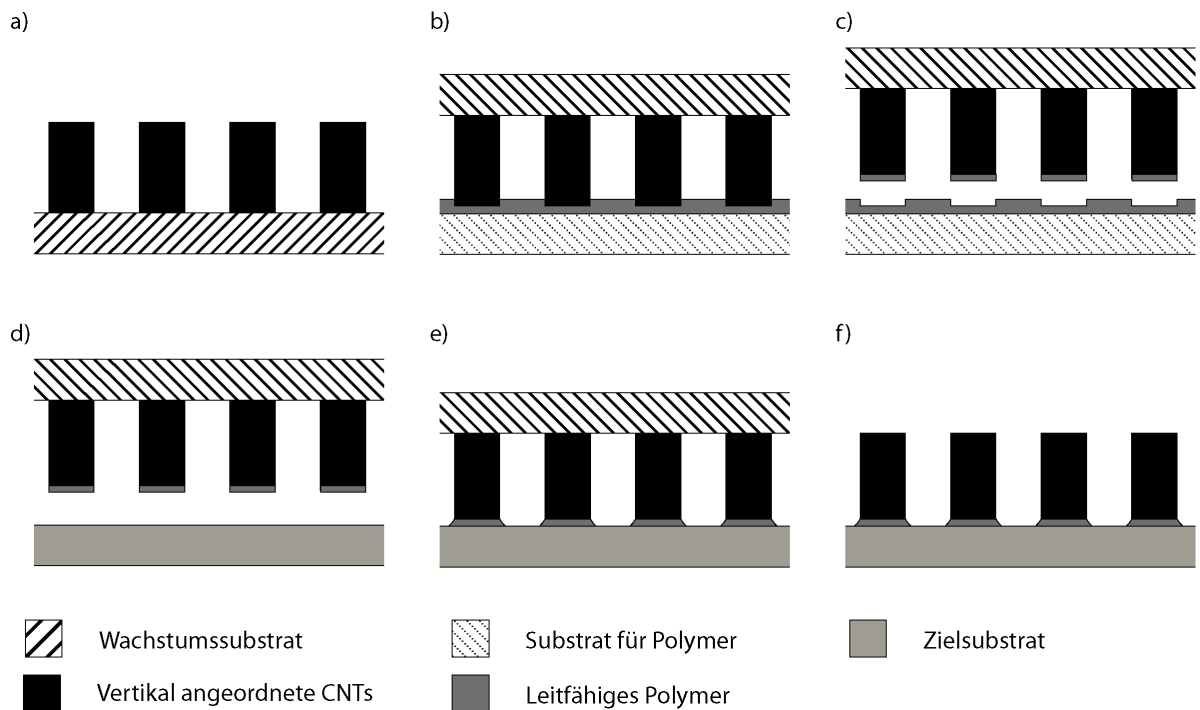
### D.5 Transfer von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren

---

Neben der Synthese vor Ort können auch Strukturen vertikal angeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren transferiert werden. Transfermethoden unterscheiden sich grundsätzlich darin, ob die CNTs nur durch Kontaktkräfte an der Oberfläche des Substrats haften (vgl. Abschnitt 5.3.1), oder ob Haftvermittler, wie beispielsweise nicht-leitfähige und leitfähige Polymere oder Lotpasten hinzugezogen werden. Durch den Einsatz von solchen Haftvermittlern können Kohlenstoff-Nanoröhren

Anwendung als Leiterbahnen [838, 852] oder als Elektroden bei der Feldemission finden [853, 854]. Des weiteren ermöglicht der Einsatz von Haftvermittlern den Transfer von vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. Die Haftvermittler werden jedoch üblicherweise ganzflächig aufgetragen, wodurch alle Strukturen kurzgeschlossen werden und nicht mehr individuell adressierbar sind, was eine wesentliche Einschränkung bedeutet.

Eine Möglichkeit individuell adressierbare Strukturen von VACNTs zu transferieren ist es, den Haftvermittler zu strukturieren und einen großflächigen Film aus vertikalen Nanoröhren damit in Kontakt zu bringen. Nach dem Aushärten des Vermittlers kann das Wachstumssubstrat entfernt werden. Hierbei werden die CNTs, die mit dem Haftvermittler kontaktiert wurden, aus dem Film gelöst und bleiben auf dem Substrat zurück [855]. Allerdings funktioniert dies bei langen Nanoröhren aufgrund der hohen Van-der-Waals-Kräfte zwischen den einzelnen Röhren nicht. Des Weiteren kann die vertikale Struktur bei dieser relativ unkontrollierbaren Methode besonders am Rand nicht beibehalten werden. Keine der bisher in der Literatur vorgestellten Methoden ermöglicht den Transfer von individuell adressierbaren Strukturen aus vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren mit hohem Aspektverhältnis. Aus diesem Grund wurde hier eine neue, in Abbildung D.2 schematisch dargestellte Methode zum Transfer von VACNTs entwickelt, die individuell adressierbare Strukturen erlaubt und auf Prozesstemperaturen über 100 °C verzichtet. Die geringen Temperaturen ermöglichen daher den Einsatz eines großen Spektrums von Materialien.

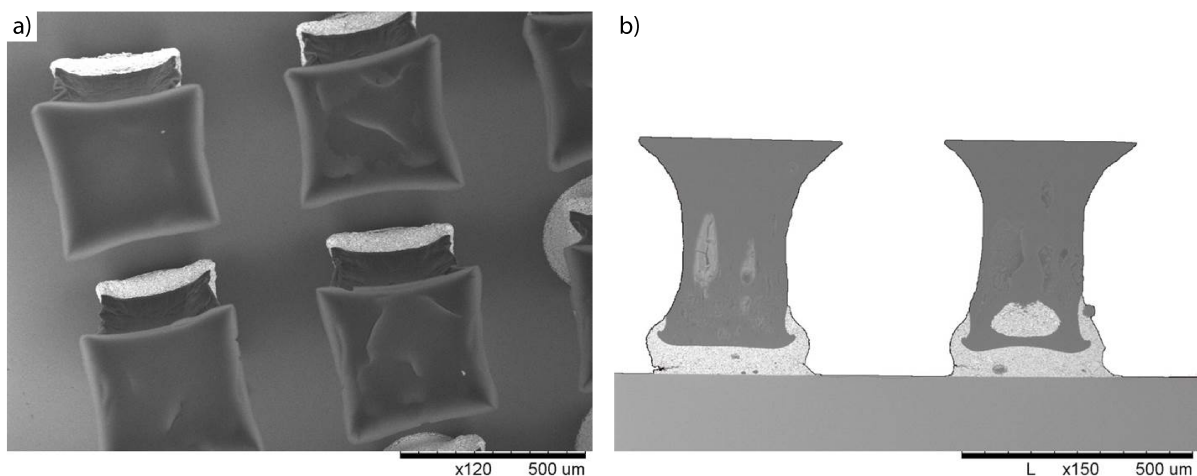


**Abbildung D.2:** Schema des Transferprozesses von Inseln vertikal angeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren. a) VACNTs werden strukturiert auf einem Si/SiO<sub>2</sub>-Substrat mittels CVD-Prozess synthetisiert (vgl. Abschnitt 6.1.3). b) Die Enden der CNT-Strukturen werden in eine ca. 80 - 100 µm dicke Schicht leitfähigen Polymers eingetaucht, das auf einem Substrat gleichmäßig aufgetragen ist. c) Herauslösen des Wachstumsbetrags zusammen mit den CNT-Strukturen aus dem Polymer. Dabei verbleibt eine geringe Menge des Polymers an den CNTs. d) Transfer zum Zielsubstrat. e) Absetzen der Struktur auf diesem Substrat. f) Lösen des Wachstumsbetrags nach Aushärten des Polymers durch Tempern. Die vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren verbleiben dabei auf dem Substrat.



Inseln aus VACNTs werden auf Siliziumdioxid-Substraten in verschiedenen Größen durch Lift-off der Katalysatorschichten hergestellt. Auf einen Objektträger wird eine ca. 80 - 100  $\mu\text{m}$  dicke Schicht leitfähiges Polymer (EPO-TEK® H20S, Polytec PT GmbH, Waldbronn, Deutschland) aufgebracht und die Enden der CNT-Inseln eingetaucht. Anschließend wird das Wachstumssubstrat zusammen mit den CNT-Strukturen wieder aus dem Polymer gelöst, wobei eine geringe Menge des Polymers an den CNTs verbleibt. Die CNT-Strukturen werden schließlich zu einem Substrat transferiert und auf diesem abgesetzt. Nach dem Aushärten des Polymers durch Tempern (60 min bei 100°C) kann der Si-Wafer gelöst werden. Dabei lösen sich die CNT-Strukturen vom Wachstumssubstrat und verbleiben auf dem neuen Substrat. Als Haftvermittler wird hier ein silberpartikelhaltiges, leitfähiges Polymer verwendet. Dieses zeichnet sich durch eine Zertifizierung nach ISO-10993 und USP Class VI als biokompatibel aus, ist RoHS-konform und daher hervorragend für mögliche Anwendungen in Life-Science-Applikationen geeignet.

Auch wenn diese neue Transfermethode vertikal angeordneter Kohlenstoff-Nanoröhren neue Möglichkeiten für die Integration in die Mikroelektronik eröffnet, so können derzeit aufgrund der Partikelgröße im leitfähigen Polymer lediglich Strukturen mit einer Kantenlänge von ca. 100  $\mu\text{m}$  transferiert werden. Damit solche Strukturen jedoch als Mikroelektroden für die MEA-Technologie verwendet werden können, müsste die Kantenlänge übertragbarer Strukturen weiter reduziert werden. Auch verformt der Transferprozess die Struktur, wie in Abbildung D.3 dargestellt ist, aufgrund der mechanischen Belastung des Wachstumssubstrats auf die Blöcke während des Aushärtens des Polymers [856].



**Abbildung D.3:** Transferierte Mikrostrukturen aus vertikal angeordneten Kohlenstoff-Nanoröhren. a) In der REM-Aufnahme und auch b) im metallographischen Schliff sind die individuell adressierbaren Mikrostrukturen gut zu erkennen. Ebenso wird die konkave Form der Strukturen in beiden Aufnahmen deutlich, die durch die mechanische Belastung beim Transfer verursacht wird.

## D.6 Nanogalvanoformung

Für die Synthese von Gold-Nanodrähten und Gold-Submikrodrähten wird der Elektrolyt Gold-SF (Metakem GmbH, Usingen) eingesetzt, dessen Datenblatt in Abbildung D.4 dargestellt ist.

## Gold-SF-Bad

**Gold-SF-Bad** ist ein sulfitisches Goldbad. Es ist hochrein und deshalb auch nach Lichteinwirkung vollständig stabil. Es wird bevorzugt für das Elektroforming in der Schmuckindustrie für Hohl schmuck mit 24 Karat verwendet.

### Eigenschaften des Bades

- Nahezu kein Chlorid ( $< 3\text{mg Cl}^- / 100\text{g Au}$ )
- Frei von Cyanid und nicht toxisch
- Ergänzbare Bad
- Keine Zersetzung unter Tageslicht

### Eigenschaften der Schicht

- Glänzende Goldschichten bis zu mehreren  $100\mu\text{m}$
- Dichte, duktile Goldschichten
- Goldniederschläge mit 99,99 %.

### Technische Daten

	Bevorzugt	Bereich
▪ Badkonzentration	10-15 g Gold pro Liter	1-25 g Gold pro Liter
▪ pH	7,5	7,2 – 8,0
▪ Temperatur	60°C	55° - 65 °C
▪ Ausbeute	120mg / A x min	
▪ Stromdichte, kathodisch	1A / dm <sup>2</sup>	0,1 – 2,0 A/dm <sup>2</sup>
▪ Anoden	PtTi oder MoxTi	
▪ Badergänzung mit	<b>Gold-SF-Bad-R</b>	
▪ Abscheidungsrate	38µm / h	

### Badergänzung

**Gold-SF-Bad** wird mit **Gold-SF-Bad-R** (100g Au / Liter) ergänzt. Für 1g entnommenes Gold werden dem Bad 10ml **Gold-SF-Bad-R** zugefügt.

METAKEM GmbH

Achtzehnmorgenweg 3 • D-61250 Usingen • Tel: +49 (0)6081-1060-0 • Fax: +49 (0)6081-106060  
Email: [info@metakem.com](mailto:info@metakem.com) • Website: [www.metakem.com](http://www.metakem.com)

**Abbildung D.4:** Datenblatt Metakem Gold-SF-Bad: Seite 1 von 1.



---

## Publikationsliste

---

### Zeitschriftenbeiträge

---

- 2015 C. Nick, S. Yadav, R. Joshi, J.J. Schneider, C. Thielemann, A Three-dimensional Microelectrode Array composed of Vertically Aligned Ultra-Dense Carbon Nanotube Networks, eingereicht bei Applied Physics Letters
- 2015 C. Nick, H.F. Schlaak, C. Thielemann, Simulation of Neuroelectrodes' Characteristics with Integrated High Aspect Ratio Nano Structures, eingereicht bei AIMS Materials Science
- 2015 C. Nick, H.F. Schlaak, C. Thielemann, PEDOT:PSS coated Gold Nanopillar Microelectrodes with Ultralow Impedance for Neural Interfaces, eingereicht bei International Journal of Nanomanufacturing
- 2014 C. Nick, S. Yadav, R. Joshi, C. Thielemann, J.J. Schneider, Growth of Cortical Neurons Grown on Randomly Oriented and Vertically Aligned Dense Carbon Nanotube Networks, Beilstein Journal of Nanotechnology 5: 1575-1579, doi: 10.3762/bjnano.5.169
- 2014 C. Nick, C. Thielemann, Are Carbon Nanotube Microelectrodes Manufactured from Dispersion Stable Enough for Neural Interfaces?, BioNanoScience 4(3): 216-225, doi: 10.1007/s12668-014-0141-x
- 2014 C. Nick, S. Quednau, R. Sarwar, H.F. Schlaak, C. Thielemann, High Aspect Ratio Gold Nanopillars on Microelectrodes for Neural Interfaces, Microsystem Technologies 20(10): 1849-1857, doi: 10.1007/s00542-013-1958-x
- 2013 C. Nick, M. Goldhammer, R. Bestel, F. Steger, A.W. Daus, C. Thielemann, DrCell - A Software Tool for the Analysis of Cell Signals recorded with Extracellular Microelectrodes, Signal Processing: An International Journal 7(2): 96-109
- 2012 C. Nick, R. Joshi, J.J. Schneider, C. Thielemann, Three-dimensional carbon nanotube electrodes for extracellular recording of cardiac myocytes, Biointerphases 7(1-4): 58-64
- 2012 C. Nick, R. Joshi, J.J. Schneider, C. Thielemann, Low temperature substrate transfer technique for 3D vertically aligned carbon nanotube architectures, Int. Journal of Surface Science and Engineering 6(3): 246-255

### Konferenzbeiträge

---

- 2014 C. Nick, H.F. Schlaak, C. Thielemann, PEDOT:PSS coated Gold Nanopillar Microelectrodes for Neural Interfaces (eingeladener Vortrag), 4th International Conference on Manipulation, Manufacturing and Measurement on the Nanoscale, 3M-Nano, Taipeh, Taiwan  
Auszeichnung der Veröffentlichung mit dem Best Student Paper Award
- 2014 M. Stern, C. Nick, R. Bestel, C. Thielemann, A Novel LabVIEW based Multi-Channel Closed-Loop Stimulator, 9th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrode Arrays, Reutlingen

- 
- 2014 C. Nick, P. Lippert, S. Quednau, H.F. Schlaak, C. Thielemann, Gold Nanopillar Microelectrodes on Low Temperature Curing Polyimide for the Interface with Electrogenic Cells, 2nd Middle East Conference on Biomedical Engineering, MECBME, Doha, Katar
- 2013 C. Nick, S. Quednau, R. Sarwar, C. Thielemann, H.F. Schlaak, Gold-Nanodrähte auf Mikroelektroden zur extrazellulären Ableitung elektrogener Zellen, MikroSystem-Technik Kongress, Aachen
- 2013 C. Nick, S. Quednau, R. Sawar, C. Thielemann, H.F. Schlaak, Fabrication of High Aspect Ratio Gold Nanopillars on Micro-electrodes for the Interface with Electrogenic Cells, 10th International Workshop on High Aspect Ratio Micro and Nano System Technology, Berlin  
Auszeichnung der Veröffentlichung mit dem Best Poster Award
- 2013 C. Nick, R. Bestel, F. Steger, C. Thielemann, Spike Detection, Sorting and Propagation of Cell Signals Recorded with Extracellular Microelectrodes, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'13), Osaka, Japan
- 2012 O. Yilmazoglu, R. Joshi, C. Nick, S. Al-Daffaie, S. Yadav, C. Thielemann, J.J. Schneider, H.L. Hartnagel, CNT photocathodes based on GaAs high-frequency photoswitches, 25th International Conference of the IEEE on Vacuum Nanoelectronics Conference, Jeju, South Korea
- 2012 C. Nick, T. Heinlein, J.J. Schneider, C. Thielemann, 3D Carbon Nanotube Electrodes for Sensing of Neural Activity, Biosensors: 22nd Anniversary World Congress on Biosensors, Cancun, Mexiko
- 2011 C. Nick, R. Joshi, J.J. Schneider, H.F. Schlaak, C. Thielemann, Multielektroden Array mit Elektroden aus vertikalen Kohlenstoff Nanoröhren für die extrazelluläre Ableitung von Aktionspotentialen, MikroSystemTechnik Kongress, Darmstadt
- 2011 C. Nick, R. Joshi, J.J. Schneider, H.F. Schlaak, C. Thielemann, Niedrigtemperatur-Transfer von individuell adressierbaren Strukturen von vertikal ausgerichteten Kohlenstoff-Nanoröhren, GMM-Workshop Mikro-Nano-Integration, Stuttgart

---

#### **Betreute Arbeiten, im BioMEMS-Lab der Hochschule Aschaffenburg**

---

- 2014 M. Stern, Masterarbeit, Closed-Loop-Schnittstelle zwischen elektrogenen Zellen und Mikroelektroden
- 2014 C. Ngo, Studienarbeit, Impedanzreduktion von Mikroelektroden durch Funktionalisierung von Kohlenstoff-Nanoröhren aus einer Dispersion
- 2014 F. Forster, Bachelorarbeit, Signalprozessierung - Eine MATLAB-Softwareerweiterung zur Bestimmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit kardialer Ionenströme auf Mikroelektrodenarrays (betreut mit J. Frieß)
- 2014 J. Zink, Bachelorarbeit, Herstellung und Charakterisierung mikromechanischer Biegebalken durch anisotropes Ätzen von Silizium (betreut mit F. Emmerich)
- 2014 P. Baton, Bachelorarbeit, Verringerung der Auflösung konventioneller Belichtungsmethoden durch „Phase-Shift-Lithography“ zur Herstellung metallischer Nanostrukturen (betreut mit F. Emmerich)
- 2013 P. Lippert, Bachelorarbeit, Polyimid als Substrat für Mikroelektrodenarrays

---

2013	M. Balles, Bachelorarbeit, Ätzen und Charakterisierung von Polyimid als Isolations-schicht für Mikroelektroden Arrays
2012	A. Menk, Bachelorarbeit, Reduzierung der Impedanz von Mikroelektroden durch galvanische Abscheidung von Platin black
2012	M. Stern, Bachelorarbeit, Entwicklung eines Closed-Loop-Stimulationsgenerators für neuronale Zellkulturen auf Mikroelektrodenarrays
2012	J. Bodenröder, Studienarbeit, Messplatz für elektrochemische Impedanzspektrosko-pie





---

## Wissenschaftlicher Werdegang

---



### Christoph Nick

geboren am 30. Januar 1984 in Gelnhausen,  
verheiratet, 2 Kinder

---

### Studium

2004 - 2008	Hochschule Aschaffenburg, Wirtschaftsingenieurwesen, Vertiefung Mikrosystemtechnik Abschluss: Diplom-Ingenieur (FH)
2008 - 2009	Hochschule Aschaffenburg, Elektro- und Informationstechnik, Abschluss: Master of Engineering (MEng)

---

### Berufliche Tätigkeit

seit 2009	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Hochschule Aschaffenburg, BioMEMS Lab
seit 2010	Doktorand, Technische Universität Darmstadt, Institut für Elektromechanische Konstruktionen, Fachgebiet Mikrotechnik und Elektromechanische Systeme
seit 2011	Promotionsstipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes
2013	Auszeichnung der Veröffentlichung <i>Fabrication of High Aspect Ratio Gold Nanopillars on Micro-electrodes for the Interface with Electrogenic Cells</i> : Best Poster Award
2013	Zweiwöchiger Forschungsaufenthalt an der Universität São Paulo, Campus São Carlos, Brasilien
2014	Auszeichnung der Veröffentlichung <i>PEDOT:PSS coated Gold Nanopillar Microelectrodes for Neural Interfaces</i> : Best Student Paper Award

---

### Praktika

2006	<i>Siemens Powertransmission and Distribution</i> , Frankfurt am Main
2007	<i>Blaupunkt</i> , Braga, Portugal